

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Sinestesia, bases neuroanatómicas y cognitivas**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**  
**PRESENTADA POR**

**Helena Melero Carrasco**

Directores

Ángel Luis Peña Melián  
Marcos Ríos Lago

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



# **SINESTESIA**

## **BASES NEUROANATÓMICAS Y COGNITIVAS**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:  
**HELENA MELERO CARRASCO**

Dirigida por los doctores:  
Ángel Luis Peña Melián  
y  
Marcos Ríos Lago

**DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA  
DOCTORADO EN NEUROCIENCIA**

**MADRID, 2015**



## AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis doctoral, por su ayuda, sus consejos y su confianza en mí. A ambos les quiero agradecer su respeto por mis aciertos y mis fallos, su refuerzo positivo y su crítica constructiva.

Al Dr. Ángel Peña Melián, por su curiosidad sobre la sinestesia y sus ánimos para que desarrollara este trabajo. Gracias a él pude conocer al equipo que hizo posible las investigaciones que dan cuerpo a esta tesis doctoral y tuve la oportunidad de contemplar mi tema de estudio desde diferentes perspectivas. Quiero, además, agradecerle que compartiera conmigo sus conocimientos sobre neuroanatomía y su pasión no sólo por la investigación sino también por la enseñanza.

Al Dr. Marcos Ríos Lago, por su energía y su trabajo diario como investigador, docente y neuropsicólogo. Por enseñarme los secretos del diseño de paradigmas, así como de la adquisición y el análisis de datos de resonancia magnética, y por darme la oportunidad de compartir mis conocimientos con otras personas a través de la docencia en la Fundación CIEN.

A Juan Antonio Hernández Tamames, Juan Álvarez Linera, Gonzalo Pajares, Virginia Mato, Elena Molina, Pablo García-Polo, Ana Beatriz Solana, Alexandra Cristóbal, Eva Manzanero, Eva Alfayate y Felipe García, por su ayuda imprescindible en la Fundación CIEN.

A los evaluadores externos, que con sus comentarios sobre una versión previa de esta tesis doctoral contribuyeron a mejorar su estructura.

A Inmaculada Carrasco, mi madre, porque sin ella nada podría haber sucedido. Por su cariño incondicional y su trabajo incansable, por sus desvelos y su amor, eterno.

A Carlos Melero, mi padre, por enseñarme que el placer del trabajo bien hecho es la mejor recompensa. Por sus cuidados, su protección y su generosidad. Por ser él mismo, siempre.

A Nina Melero, mi hermana, por las largas conversaciones y las reflexiones sobre sinestesia. Por su ayuda con las traducciones y sus consejos gramaticales y estilísticos. Por todos los caminos que abrió para que yo pudiera recorrerlos.

A *Lemmy*, mi perro, por su mirada que lo curaba todo. Por su compañía incondicional en los largos días de trabajo que han hecho posible esta tesis doctoral y por su color verde brillante, idéntico al mío.

A Jorge Baeza, por su amor, por sus palabras, por sus abrazos, por TODO. Por ayudarme a traducir los textos en francés. Por regalarme, en cada nota de su piano, un lugar en el que refugiarme. Por estar ahí, a mi lado, haciendo que cada detalle cuente, por pequeño que sea, y que cada día haya un motivo para sonreír.

A Rosa María González, por su alegría que me acompañó cada uno de los días de la licenciatura en Psicología. Por todas nuestras conversaciones y por los cambios que hemos afrontado juntas.



A Victoria Cordobés, por su magia y el brillo de sus ojos. Por estar ahí siempre.

A Mario Espinoza, por sus abrazos y su pasión por la vida. Por su lucha diaria para que el conocimiento nos ayude a mejorar cada instante de nuestra existencia.

A Belén García por su amistad y su cariño. Por saber hacerme reír en todo momento. Por su sinceridad y por las sinestesias que aún tiene que descubrir.

A Rubén Armañanzas, por haber sido mi maestro y mi compañero. Por todos los pasos que hemos caminado y bailado juntos.

A José Antonio Portellano, por su confianza plena en mis posibilidades. Por convertir el tálamo en la estación de Atocha y abrirme las puertas de la investigación en neuropsicología.

A Miguel Ángel Mateo, por la precisión de sus palabras, por cada una de sus clases, por su pasión tranquila. Por estar ahí, siempre escuchando, viéndome crecer como persona y como profesional.

A José María Velasco, por despertar en mí la pasión por la neurociencia desde la primera clase de mi licenciatura.

A Vicente Sierra, por sus enseñanzas sobre psicología de la percepción. Por su escepticismo sobre la sinestesia, sus preguntas y su refuerzo positivo.

A Mary Whiton Calkins, por luchar por la ciencia en el momento histórico en que le tocó vivir. Por defender la relación entre sinestesia y emoción, plantando la semilla para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A todos los investigadores que retomaron el estudio de la sinestesia, a pesar de las dificultades que conlleva estudiar un tema de estas características. En especial a Larry Marks, Richard Cytowic y Sean Day, por ser los pioneros. A Ed Hubbard, por su confianza en mí. A Anton Sidoroff-Dorso, por su apuesta por la neurofenomenología.

A la Fundación Artecittá, por haber hecho de España lugar de encuentro de expertos internacionales en sinestesia. Por su esfuerzo para que la sinestesia, en sus dimensiones científica, artística y filosófica, tenga cabida en el mundo académico. Por crear la Semana de Sinestesia, tiempo y lugar donde la vida se detiene, para trascender los sentidos a través del arte. En especial, a Tim Layden y Victor Parra, compañeros de la ciencia y el arte. Porque a su lado la sinestesia cobra vida.

A Ludwig van Beethoven, quien nos enseñó que la música existe más allá de los sentidos y que las dificultades han de afrontarse con alegría.

A mis alumnos, por todas las cosas que me han enseñado.

A las personas que participaron en esta investigación y la hicieron posible.

A los sinestésicos, por saber vivir en un mundo diferente. Por su empatía y sus ganas de compartir lo inefable.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	9
<b>PARTE I - FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO I – El Fenómeno de la Sinestesia.....</b>	<b>13</b>
1.1. Conceptualización y Caracterización de la Experiencia Sinestésica.....	17
1.1.1. Definición.....	17
1.1.2. Características .....	19
1.1.3. Prevalencia .....	26
1.1.4. Modalidades de sinestesia y sus diferentes manifestaciones .....	27
1.2. El Estudio Científico de la Sinestesia. De Aristóteles a la Neuroimagen .....	33
1.2.1. Un poco de historia .....	33
1.2.2. Evidencia Experimental .....	35
1.2.2.1. Los estudios conductuales: ¿Qué es la sinestesia?.....	35
1.2.2.2. Los estudios funcionales: ¿Cómo? y ¿Cuándo? .....	38
1.2.2.3. Los estudios estructurales: ¿Dónde?.....	43
1.2.2.4. Bases Genéticas de la Sinestesia: ¿Por qué?.....	44
1.3. Hipótesis Explicativas sobre el Fenómeno de la Sinestesia.....	51
1.3.1. Modelos psicológicos/asociativos .....	51
1.3.2. Modelos neurobiológicos .....	53
1.3.2.1. Modelos funcionales.....	55
1.3.2.2. Modelos estructurales.....	58
1.3.2.3. Modelos integradores .....	59
1.4. Resumen Intermedio .....	65
<b>PARTE II – ESTUDIOS EMPÍRICOS.....</b>	<b>69</b>
OBJETIVO GENERAL, OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS .....	71
<b>CAPÍTULO II - ¿Colores, Sabores Números? La Sinestesia en una Muestra Española .....</b>	<b>75</b>
2.1. Resumen de la Publicación .....	79
2.2. Publicación: ¿Colores, Sabores Números?: La Sinestesia en una Muestra Española .....	81
<b>CAPÍTULO III – Bases Neuroanatómicas de la Sinestesia Grafema-Color.....</b>	<b>89</b>
3.1. Resumen en Español de la Publicación.....	93
3.2. Publicación: <i>Grapheme-Color Synesthetes Show Peculiarities in their Emotional Brain: Cortical and Subcortical Evidence from VBM Analysis of 3D-T1 and DTI Data</i> .....	95
3.2. Material Complementario: <i>Supplementary Material</i> .....	109
<b>CAPÍTULO IV - De la Anatomía a la Función .....</b>	<b>117</b>
4.1. Resumen en Español de la Publicación.....	121
4.2. Publicación: <i>Achromatic Synesthesias – A Functional Magnetic Resonance Imaging Study</i> ..	123
<b>PARTE III - DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES.....</b>	<b>135</b>
<b>CAPÍTULO V - La Sinestesia y la Neurociencia Cognitiva .....</b>	<b>137</b>
5.1. Discusión General.....	141
5.1.1. Revisión de hipótesis, integración de resultados y limitaciones de los estudios empíricos .....	141
5.1.2. Implicaciones del fenómeno de la sinestesia para el estudio de la cognición .....	146
5.2. Conclusiones Generales .....	155
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>157</b>
<b>SYNETHESIA – NEUROANATOMICAL AND COGNITIVE BASES.....</b>	<b>177</b>



“La cognición no es la representación de un mundo con existencia independiente, sino más bien la constante construcción de un mundo a través del proceso de vida”.

Humberto Maturana y Francisco Varela



# INTRODUCCIÓN

Leer es una tarea cotidiana que realizamos numerosas veces cada día y que nos permite comunicarnos superando los límites del tiempo y el espacio. A través de la lectura hemos conocido los pensamientos de Aristóteles y hemos podido mantener el contacto con los amigos que viven en otros lugares; hemos conocido las aventuras de Don Quijote y la poesía de Bashō. El desarrollo de las capacidades necesarias para el reconocimiento de la correspondencia entre grafemas y fonemas es imprescindible para adaptarse a los requerimientos de la vida en sociedad, y por ello, su aprendizaje se aborda desde la infancia. Este aprendizaje pone en juego múltiples procesos: desde la percepción visual de la orientación de las líneas que configuran cada grafema, pasando por el sonido que se asocia a cada uno de ellos, hasta la identificación del grafema como símbolo; después, la relación entre los diferentes grafemas y sonidos para formar sílabas y palabras, sin olvidar la atención, su contextualización, su relevancia emocional y social, y la utilidad de su significado. Durante los primeros años de nuestra relación con la lectura, algunos de nosotros hemos desarrollado asociaciones específicas de color para cada una de las letras y los números, que han permanecido estables en el tiempo y que podemos visualizar cada vez que percibimos estos estímulos. En la actualidad, este tipo de experiencias se describen como una manifestación del fenómeno conocido como sinestesia, que responde a una forma de funcionamiento cerebral inusual y que se expresa en más de 60 modalidades distintas. Las sinestesias fueron descritas por grandes compositores como Liszt, Messiaen, Ligeti, Bernstein, Sibelius y Rimsky-Korsakov, por filósofos como Wittgenstein, escritores como Nabokov, pintores como David Hockney o Van Gogh y científicos como Nikola Tesla y Richard Feynman, y hoy se estima que un 4% de la población general las experimenta.

El fenómeno de la sinestesia ha sido estudiado durante más de 200 años y el siglo XXI ha proporcionado las herramientas necesarias para la investigación neurocientífica de sus bases neuroanatómicas y cognitivas. En los últimos 14 años, han aparecido casi 500 publicaciones científicas sobre el tema y se han creado asociaciones de expertos en diferentes países, incluyendo la Asociación Americana de Sinestesia (*American Synesthesia Association*), la Asociación de Sinestesia del Reino Unido (*UK Synaesthesia Association*) y la Fundación Internacional Artecittá en España. Estas

asociaciones celebran congresos internacionales que favorecen la comunicación entre sinestésicos e investigadores y promueven la investigación interdisciplinar, integrando conocimientos filosóficos, artísticos y científicos. En lo que concierne a la neurociencia, existen aún muchas preguntas que responder: *¿Es el cerebro sinestésico diferente? ¿Cuales son sus características neuroanatómicas y funcionales? ¿Existe una razón evolutiva para la existencia de este fenómeno?*

Para ayudar a responder estos y otros interrogantes, en esta tesis doctoral nos sumergimos en el estudio de las características neurofisiológicas que hacen posible la sinestesia. La tesis se divide en tres partes. En la primera (Capítulo I), se lleva a cabo una revisión sobre el estado de la cuestión, atendiendo a la definición del fenómeno y sus características, los datos de prevalencia, las diferentes modalidades catalogadas, la evidencia experimental acerca de las diferencias estructurales y funcionales del cerebro sinestésico, los hallazgos genéticos y los modelos explicativos con los que contamos en la actualidad. En la segunda parte se presentan tres estudios. El primero de ellos (Capítulo II) se centra en la estimación de la frecuencia relativa de las diferentes modalidades de sinestesia en una muestra española, siendo el primer trabajo de estas características publicado en nuestro país. En el segundo (Capítulo III), se investigan las características estructurales del cerebro sinestésico grafema-color, atendiendo a regiones corticales y subcorticales y explorando las bases neuroanatómicas del componente emocional del fenómeno. En el tercero (Capítulo IV), se exploran las bases neurofuncionales de las sinestesias acromáticas, siendo este el primer estudio que se ha centrado en este tipo de experiencias para comprender la sinestesia grafema-color, su dimensión emocional y el efecto de congruencia sinestésica. En la última parte (Capítulo V), se presenta una discusión general que integra los resultados obtenidos en las tres investigaciones y se discuten las implicaciones que la aparición de este fenómeno tiene sobre el estudio de las diferencias individuales y el conocimiento de la cognición humana en general.

# **PARTE I**

# **FUNDAMENTOS**

# **TEÓRICOS**





# **CAPÍTULO I**

## **El Fenómeno de la Sinestesia**



“Cuando veo ecuaciones, veo las letras de colores – no sé por qué. Mientras hablo, veo vagas imágenes de funciones de Bessel del libro de Jahnke y Emde, con la J en marrón claro y la N entre morada y azul y las X en marrón oscuro flotando alrededor. Y me pregunto qué aspecto tendrán para mis alumnos.”

Richard Feynman



## 1.1. CONCEPTUALIZACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA EXPERIENCIA SINESTÉSICA

*Imagine que un día, hablando con un grupo de amigos, descubre que ellos no saben que la A es roja. Que no pueden ver el color morado de los violines del concierto para piano y orquesta n.º 2 de Rachmaninov. Que para ellos el lunes ni es azul ni está más abajo que el domingo ni a la izquierda del martes. Los demás le miran realmente sorprendidos. Y para colmo, cuando usted ya está totalmente confundido, alguien comienza a asegurar que el 3 no puede ser verde y que sin duda es amarillo. Cuando vuelve a casa, el mundo ya no es lo que era. ¡No sólo hay gente que no ve el color verde del 3 sino que algunos se creen que es amarillo! Internet va a darle un poco de realidad sobre el asunto. Sólo un 4.4% de la población percibe como usted lo hace. Se llaman sinestésicos y ahora usted es uno de ellos. Usted, y su amiga la que se “equivoca” acerca del color del número 3 (Melero, 2013a).*

### 1.1.1. Definición

La sinestesia (del griego συν, junto; y αἴσθησις, sensación) es una forma de funcionamiento cerebral inusual que se concreta en la percepción simultánea de dos realidades sensoriales en respuesta a un estímulo; por un lado, la sensación que corresponde a dicho estímulo por sus características físicas y por otro, una cualidad sensorial añadida que no corresponde a su naturaleza. Por ejemplo, una pieza tocada al piano desencadena por sus características físicas (sonoras), la sensación que le es propia (la audición). Las personas sinestésicas pueden, además, percibir un color cuando escuchan el sonido del piano; es decir, pueden percibir un atributo visual en respuesta a ese estímulo auditivo (Figura 1). Así, es posible describir la experiencia sinestésica en función de dos componentes: el estímulo que desencadena la percepción (por ejemplo, un sonido) y la sensación sinestésica en sí (por ejemplo, un color), a los que se denomina respectivamente inductor y concurrente (del inglés *inducer* y *concurrent*: Grossenbacher & Lovelace, 2001). Desde que estos términos fueron acuñados, existe la convención de describir las diferentes modalidades de sinestesia escribiendo el inductor (x), un guión y después el concurrente (y) –es decir: x-y– de forma que quede claro qué sentido es estimulado directamente (x) y a cuál pertenece la percepción sinestésica (y). Así, es posible hablar de sinestesia música-color, gusto-tacto, grafema-color, y hasta 63

modalidades diferentes, como se explicará más adelante. Asimismo, los sinestésicos se pueden clasificar en dos categorías, dependiendo del lugar en el que aparecen sus sinestesias. Algunas personas perciben los concurrentes proyectados en el espacio físico, y por ello se les ha denominado sinestésicos proyectores (del inglés *projectors*). Sin embargo, la mayoría de los sinestésicos perciben los concurrentes en un espacio mental (del inglés *mind's eye*) y se les denomina sinestésicos asociadores (del inglés *associators*) (Dixon *et al.*, 2004).

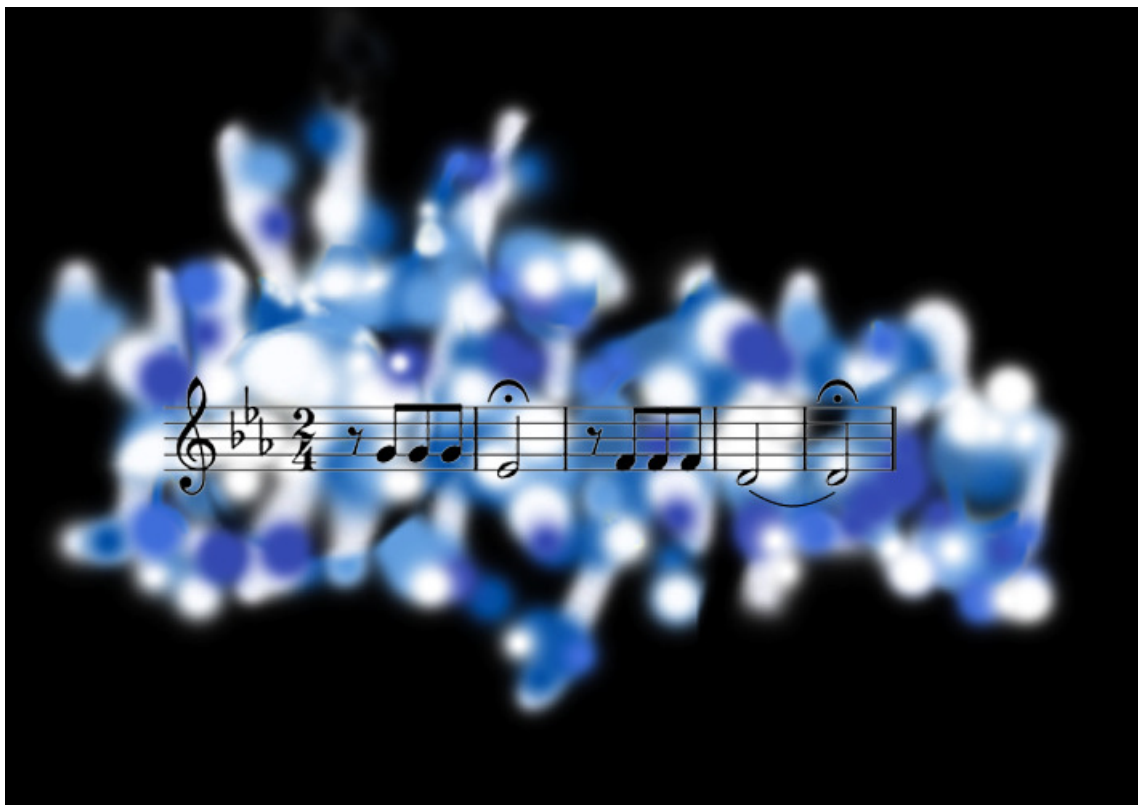


Figura 1. Sinestesia de forma y color en respuesta a la Sinfonía N° 5 Op. 67 de L. v. Beethoven

En el ámbito neurocientífico la sinestesia se define como un fenómeno neurológico que aparece cuando la estimulación de una vía sensorial o cognitiva produce una experiencia asociada en una segunda vía que no ha sido estimulada directamente (Hubbard, 2007a). El término fenómeno neurológico (del inglés *neurological condition*), no hace referencia a un componente patológico de la experiencia sinestésica, sino a la existencia de una base neuroanatómica y cognitiva que permite corroborar empíricamente la existencia del fenómeno, más allá de los informes introspectivos de los sinestésicos. Sin embargo, en el pasado, a pesar de que su carácter no patológico se conocía desde el siglo XIX (Flournoy, 1893), el desconocimiento

acerca de la sinestesia resultó en el injustificado internamiento de algunas personas en instituciones de salud mental (Day, 2005). Por este motivo, es necesario diferenciar la sinestesia congénita (del inglés *congenital* o *developmental synesthesia*) –a la que dedicamos esta tesis doctoral– de las sinestesias adquiridas que pueden aparecer tras un episodio de daño cerebral (Beauchamp & Ro, 2008; Naumer & van den Bosch, 2009; Fornazzari *et al.*, 2011), el consumo de drogas alucinógenas (Shanon, 2003) y medicamentos (Van Hout, 2014), o estados de déficit sensorial (Armél & Ramachandran, 1999) entre otras patologías (para una revisión de las sinestesias adquiridas y su relación con la sinestesia congénita ver Brogaard, 2013a y Sinke *et al.*, 2012). Para realizar esta diferenciación debemos considerar las características que se describen a continuación.

### 1.1.2. Características

La sinestesia congénita es un rasgo hereditario no patológico cuyas características fueron descritas hace más de cien años (Ward, 2013). Estas características han sido contrastadas en la práctica experimental y hoy en día nos permiten diferenciar la sinestesia congénita no sólo de las ya descritas sinestesias clínicas o farmacológicas, sino también de otros fenómenos como la imaginación y las metáforas sinestésicas (por ejemplo, un “color chillón”). Las experiencias sinestésicas son (Cytowic & Eagleman, 2009): 1) de naturaleza perceptiva; 2) idiosincrásicas, estables y consistentes a lo largo del tiempo; 3) automáticas; 4) de carácter elemental y genérico; y 5) de carácter emocional.

#### *Naturaleza perceptiva*

Las sinestesias son percepciones conscientes, y los sinestésicos afirman que los concurrentes aparecen de manera simultánea<sup>1</sup> a la percepción de otros componentes no sinestésicos del inductor (Grossenbacher & Lovelace, 2001). Sin embargo, en otro tiempo fueron consideradas como meras asociaciones voluntarias o recuerdos y no como percepciones reales. Por ello, las primeras investigaciones experimentales dedicaron sus esfuerzos a demostrar la veracidad de su naturaleza perceptiva. Estos estudios se llevaron a cabo principalmente con sinestésicos grafema-color, una de las

---

<sup>1</sup> Para un análisis del curso temporal de la experiencia sinestésica ver sección *¿Cuándo?* (Capítulo I – Pág. 40).



modalidades más accesibles para la investigación, debido a la naturaleza visual y estable del inductor grafémico.

Uno de los primeros paradigmas utilizados para demostrar la realidad perceptiva de la sinestesia fue la Teoría de la Integración de Atributos (del inglés *Feature Integration Theory*: Treisman & Gelade, 1980). Según esta teoría, cuando percibimos un estímulo físico, los atributos sensoriales (por ejemplo, el color) son procesados automáticamente y en paralelo, mientras que la identidad de los objetos (por ejemplo, la letra A) se percibe de forma tardía en términos de procesamiento. Esta teoría fue avalada por los estudios con tareas de búsqueda visual, los cuales mostraron que el tiempo que se tarda en encontrar estímulos diana entre varios distractores es muy breve e independiente del número de estímulos cuando existe una clave de reconocimiento visual como el color (Treisman & Gormican, 1988), lo que se denominó efecto de saliencia perceptiva (del inglés *pop-out*). Para comprobar la realidad perceptiva de la sinestesia, se diseñaron experimentos que permitieran determinar si los colores sinestésicos producían este efecto de saliencia. Ramachandran y Hubbard (2001a) utilizaron varias tareas de búsqueda visual para estudiar las características perceptivas de 2 participantes sinestésicos y 20 controles. En una de ellas seleccionaron dos números que generaban colores distintos en una persona sinestésica, el 5 (verde) y el 2 (rojo). Entre el conjunto de distractores (un conjunto de 5s que aparecían en negro), los estímulos diana (2s, que también aparecían en negro) se presentaban con una configuración espacial que formaba una figura geométrica. Los investigadores conjeturaron que si el color sinestésico actuaba como un color físico sería percibido rápidamente por los participantes sinestésicos, incluso antes de que los 2s fueran identificados simbólicamente, lo que les permitiría percibir la forma geométrica de manera inmediata, a diferencia de lo que sucede en las personas neurotípicas (no sinestésicas) (Treisman & Gelade, 1980). Esta tarea se convirtió en una prueba de la naturaleza perceptiva real y preatencional de la sinestesia.

Sin embargo, la relación entre la naturaleza perceptiva de la sinestesia y los procesos atencionales aún no estaba clara. Si bien otros investigadores volvieron a encontrar evidencia empírica sobre el carácter preatencional de la sinestesia (Smilek *et al.*, 2001), los estudios posteriores –realizados con un número mayor de participantes sinestésicos– fueron incapaces de replicar el efecto (Edquist *et al.*, 2006; Nijboer *et al.*,

2011; Rich & Karstoft, 2013). Algunos autores (Ward *et al.*, 2007) consideraron que la variedad en los resultados empíricos de los diferentes estudios se debía a que las demandas atencionales eran diferentes dependiendo de si los participantes eran asociadores o proyectores. Por ejemplo, los asociadores necesitarían un cambio de atención entre diferentes marcos de referencia, el externo y el interno –sinestésico–, y de ahí que en su caso la atención pudiera representar un papel más relevante. La solidez de esta teoría reside en que se sustenta en la literatura no sinestésica, según la cual se afirma que la atención opera sobre marcos de referencia codificados espacialmente (Treisman & Gelade, 1980; Treisman & Gormican, 1988). Desde esta perspectiva, se presupone que los colores sinestésicos poseen naturaleza perceptiva pero son dependientes de la atención prestada a los estímulos inductores; por este motivo, en los experimentos de búsqueda visual, no actúan como claves de reconocimiento al mismo nivel (nivel preatencional) que el color físico (Ward *et al.*, 2010). La relación entre la atención y la sinestesia será abordada nuevamente en la sección *Automaticidad* (Capítulo I – Pág. 24).

La neuroimagen también ha proporcionado datos que se consideran indicios de la naturaleza perceptiva de la sinestesia (por ejemplo, Hubbard *et al.*, 2005). Estos estudios serán abordados en la sección *Evidencia Experimental* (Capítulo I – Pág. 35).

### ***Idiosincrasia, estabilidad y consistencia a lo largo del tiempo***

La sinestesia es un fenómeno idiosincrásico, ya que cada persona sinestésica experimenta unas asociaciones particulares (Bargary & Mitchell, 2008). Algunos sinestésicos experimentan una única modalidad (por ejemplo, sinestesia sonido-color) y otros describen varias sinestesias diferentes (por ejemplo, sinestesias grafema-color, gusto-tacto y movimiento-sonido). Asimismo, dos personas que experimentan la misma modalidad de sinestesia difieren en el número de inductores y en la respuesta concreta para cada estímulo inductor. Por ejemplo, dos sinestésicos grafema-color pueden ver cada letra y número de un color diferente<sup>2</sup> y puede que para uno de ellos sólo algunas letras o números posean color. Curiosamente, los sinestésicos afirman que sus

---

<sup>2</sup> Sin embargo, existen asociaciones más frecuentes, y se ha observado que las sinestesias se ven influidas por la existencia de relaciones intermodales universales (Capítulo V – Pág. 149).

experiencias aparecen en los primeros años de su vida (Grossenbacher & Lovelace, 2001) y aseguran que no varían a lo largo del tiempo.

Para comprobar la veracidad de dicha estabilidad, se propusieron medidas de consistencia test-retest (Jordan, 1917; Baron-Cohen *et al.*, 1987). Originalmente estas pruebas consistían en pedir a los participantes sinestésicos que describieran el color asociado a cada estímulo (por ejemplo, a cada letra, número y/o sonido) para observar si se mantenían a lo largo del tiempo. Estas respuestas se registraban y pasadas varias semanas o meses se volvía a pedir a los participantes que realizaran la misma tarea. Ambas repuestas eran comparadas y se calculaba un índice de consistencia test-retest, que se estableció en la literatura científica como Test de Autenticidad (del inglés *Test of Genuineness*: Asher *et al.*, 2006). Generalmente, los sinestésicos alcanzan una consistencia test-retest del 80-100%, mientras que los neurotípicos no superan el 30-50% (Ward, 2013).

En la actualidad, la prueba de consistencia se realiza de una forma informatizada, siendo la Batería de Sinestesia (Eagleman *et al.*, 2007a; b) la más utilizada. Esta prueba es gratuita y accesible para cualquier persona a través de Internet y se realiza *on-line* (Eagleman *et al.*, 2007b). En primer lugar, se presenta una lista de sinestesias que los participantes deben seleccionar de acuerdo con su propia experiencia. Las pruebas que cada persona va a realizar dependen de su elección en esta lista. Así, si alguien selecciona la opción grafema-color deberá completar la prueba que mide la consistencia de sus asociaciones entre letras/números y colores específicos. Para ello, se le proporciona una paleta (256x256x256 colores) que le permite elegir entre 16,7 millones de colores diferentes y asignarlos a cada una de las letras del alfabeto y a los números del 0 al 9. Las letras y números aparecen de forma aleatoria, uno cada vez, y el programa requiere la selección de un color (o ninguno) para cada uno de ellos. No existe límite de tiempo, por lo que el siguiente estímulo sólo aparece cuando se ha terminado de seleccionar el color deseado. Cada letra y número aparece en tres ocasiones, de manera que podemos realizar un análisis de consistencia interna basado en el código numérico asignado a cada color en la paleta. Así, se obtiene una medida de la distancia geométrica que existe en el espacio de color RGB<sup>3</sup>. Los valores RGB han sido

---

<sup>3</sup> Recientemente, un estudio ha comparado la eficacia de diferentes espacios de color como herramientas para determinar la consistencia a lo largo del tiempo. Los datos sugieren que aquellos espacios de color

normalizados para que se encuentren entre 0 y 1. La puntuación total se computa teniendo en cuenta sólo aquellos estímulos a los que se les ha asignado un color. Una vez finalizada esta primera parte, se realiza una prueba en la que el factor tiempo es decisivo, para minimizar el riesgo de que las respuestas de consistencia sean falseadas. En ella aparecen las letras y números coloreados de forma congruente o incongruente con el color seleccionado por el participante. La tarea consiste en confirmar, lo más rápido posible, si el color es correcto. Como estímulos incongruentes se utilizan colores suficientemente diferentes de aquellos que han sido seleccionados para cada estímulo (con una distancia mínima estándar en la paleta RGB), de manera que el participante no tenga que gastar tiempo a la hora de discriminar colores diferentes de tono parecido. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de los resultados de consistencia obtenidos en la Batería de Sinestesia por una persona sinestésica y una persona neurotípica.

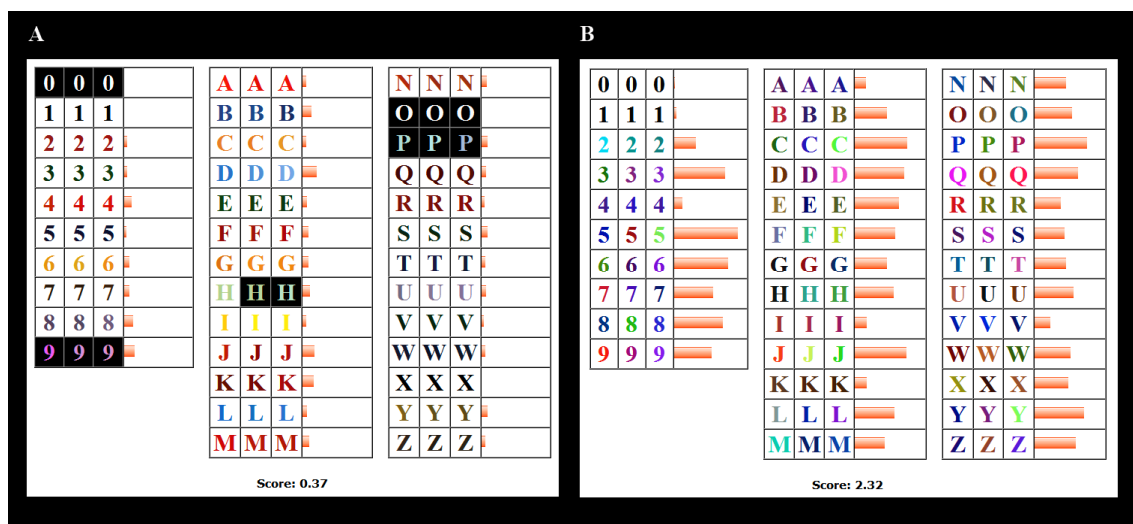


Figura 2. Resultados de consistencia de un participante sinestésico (A) y un participante neurotípico (B) en la prueba grafema-color de la Batería de Sinestesia (Eagleman *et al.*, 2007b).

A pesar de que las medidas de consistencia han resultado muy influyentes en las investigaciones sobre el fenómeno –tanto para confirmar la presencia de sinestesia como para seleccionar participantes en los experimentos– esta información no es suficiente y ha de complementarse con datos fenomenológicos y otras pruebas cuantitativas (Ward, 2013). Es más, algunos autores han cuestionado la relevancia de este parámetro como característica definitoria de la sinestesia (Ward & Mattingley,

de mayor uniformidad perceptiva (CIELUV o CIELAB) son más eficaces (mayor sensibilidad y especificidad), siendo ésta una prueba adicional de la naturaleza perceptiva de los colores sinestésicos (Rothen *et al.*, 2013a).

2006) y se ha abogado por el empleo de pruebas de autenticidad alternativas (Simner, 2012).

### *Automaticidad*

Las percepciones sinestésicas, a diferencia de las imaginaciones, aparecen de manera automática e involuntaria (Wollen & Ruggiero, 1983; Odgaard *et al.*, 1999). Por ello, es posible investigar la autenticidad de la sinestesia mediante pruebas que midan la automaticidad de los procesos perceptivos implicados. Para cumplir este objetivo, los investigadores (Wollen & Ruggiero, 1983) realizaron una adaptación del clásico efecto *Stroop* (Stroop, 1935). La versión original presenta nombres de colores escritos con diferentes tintas, algunas de las cuales son congruentes con el nombre (por ejemplo, la palabra AZUL escrita en tinta azul) y otras no (por ejemplo, la palabra AZUL escrita en tinta roja). Los participantes deben ignorar la palabra escrita y nombrar el color de la tinta, lo que da lugar a una competencia cognitiva entre la automaticidad de la lectura y la realización de la tarea requerida. Como resultado, se observa un aumento de la latencia de respuesta en la condición incongruente, así como un mayor número de errores, y se concluye que la lectura es un proceso automático (para una revisión sobre este paradigma ver MacLeod, 1991).

En la versión sinestésica del efecto *Stroop* se sustituyen los nombres de colores por inductores grafémicos y se colorean de manera congruente o incongruente con el fotismo que cada sinestésico percibe para cada estímulo. Por ejemplo, si una persona percibe la A de color rojo, la A aparecerá roja en la condición congruente y verde en la condición incongruente. El efecto *Stroop Sinestésico*, conocido también como efecto de congruencia, ha demostrado que la lectura de grafemas coloreados de manera incongruente con el fotismo asociado por cada participante sinestésico produce un aumento de latencia similar al observado en personas neurotípicas con el efecto *Stroop* clásico (Mattingley *et al.*, 2001; Dixon *et al.*, 2004; Gray *et al.*, 2006; Ward *et al.*, 2007). Este experimento ha sido también adaptado a otras modalidades de sinestesia (Ward, 2013).

Otro aspecto interesante del *Stroop Sinestésico* es su relación con los procesos de atención, cuya influencia sobre la sinestesia hemos discutido anteriormente. Se ha

observado que el efecto *Stroop* se reduce cuando la atención al estímulo inductor disminuye debido a la realización de una tarea simultánea de alta carga atencional (Mattingley *et al.*, 2006). Asimismo, el efecto se suprime por completo cuando el inductor aparece brevemente y enmascarado (Mattingley *et al.*, 2001). Estos datos sugieren que el grado de automaticidad con la que aparecen los concurrentes sinestésicos depende de la atención y del procesamiento consciente del estímulo inductor (Ward, 2013).

En la actualidad, existe evidencia empírica que garantiza que se puede obtener un efecto de congruencia similar en personas neurotípicas que han sido entrenadas para aprender asociaciones entre letras y colores (Meier & Rothen, 2009; Rothen *et al.*, 2011; Kusnir & Thut, 2012; Colizoli *et al.*, 2014; Bor *et al.*, 2014; Rothen & Meier, 2014). Sin embargo, las personas entrenadas no muestran otros patrones neurofisiológicos propios de los sinestésicos (Niccolai *et al.*, 2012b; Ward, 2013; pero ver Bor *et al.*, 2014). Estos datos y la dificultad para replicar este tipo de experimentos en el caso de otras modalidades de sinestesia, han llevado a algunos investigadores a cuestionar la validez de esta prueba como test de autenticidad (Colizoli *et al.*, 2014; Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV).

### ***Carácter elemental y genérico***

Los concurrentes sinestésicos son de carácter sencillo, elemental y genérico (Cytowic & Eagleman, 2009); es decir, son similares a las cualidades propias de nuestro mundo sensorial. Por ejemplo, los sinestésicos describirían un sonido como caliente, una palabra como puntiaguda, un sonido como áspero, un color como amargo, un olor como verde; etc., y no como escenas complejas provistas de significado, tal y como sucede en el caso de las alucinaciones o en estados de relajación en los que una música nos evoca un paisaje. Algunos investigadores han observado que las sinestesias responden al patrón de lo que se conoce como constantes de forma (túneles, conos, radiaciones centrales, rejillas, celdillas de abeja y espirales), las cuales fueron descubiertas por el psicólogo alemán Heinrich Klüver, al observar que estas formas aparecían de manera constante en las descripciones de los pacientes que experimentaban alucinaciones (Cytowic & Eagleman, 2009). Estas formas parecen ser inherentes a

nuestro sistema perceptivo, tal y como lo son las relaciones intermodales universales cuya relación con la sinestesia será tratada más adelante (Capítulo V – Pág. 149).

### ***Carácter emocional***

Las sinestesias son percibidas con carácter de certidumbre y convicción (Callejas *et al.*, 2007). Además, los sinestésicos experimentan una sensación de bienestar cuando los estímulos físicos reflejan las propiedades sinestésicas (por ejemplo, cuando un sinestésico que asocia la A al color rojo, lee una letra A que está impresa en tinta roja) y se sienten incómodos cuando sucede lo contrario; es decir, cuando las sinestesias y los estímulos físicos son incongruentes (Cytowic & Eagleman, 2009). Esta reacción ha sido explicada por una posible conexión entre las áreas sensoriales primarias y las áreas límbicas (Cytowic, 1989b; Ramachandran & Hubbard, 2001b; 2003) y documentada experimentalmente (Gray *et al.*, 2006; Callejas *et al.*, 2007). No obstante, el carácter emocional de la sinestesia ha sido una de las características menos estudiadas desde el ámbito de la neurociencia. Por ello, las investigaciones centrales de esta tesis doctoral analizan, mediante la técnica de Resonancia Magnética, las bases neuroanatómicas y funcionales de este componente crucial de la experiencia sinestésica (Capítulos III y IV).

### **1.1.3. Prevalencia**

El primer estudio de prevalencia del que hemos tenido noticia (Smith, 1905) fue realizado en 1881 por Bleuler y Lehmann, y en él se obtuvo un porcentaje de sinestésicos del 12,8% en una muestra de 596 individuos. Los estudios posteriores hallaron porcentajes diferentes (0,05%: Baron-Cohen *et al.*, 1996; 0,05%: Rich *et al.*, 2005; 23%: Barnett *et al.*, 2008a) Asimismo, el estudio que se considera más exhaustivo y riguroso, debido a la metodología empleada, observó que la sinestesia congénita aparecía en un 1-4% de la población (Simner *et al.*, 2006).

Existe la creencia de que la sinestesia podría ser más común entre los niños (Hupé, 2012). Para clarificar esta cuestión, se realizó un estudio con niños de 6 años mediante pruebas de consistencia (Simner *et al.*, 2009) y se encontró una prevalencia de entre el 1-2 %, porcentaje similar o incluso menor del que se conoce para la población

general. Los autores consideraron, sin embargo, que esta estimación debía interpretarse como un límite inferior (del inglés *lower cut-off*); es decir, como el mínimo porcentaje que es posible encontrar en ese rango de edad, ya que la consistencia de las asociaciones es un parámetro que se va consolidando con el tiempo. Esta consolidación a lo largo del tiempo de las asociaciones sinestésicas fue confirmada al realizarse un retest sobre esta misma población de niños cuatro años después (Simner & Bain, 2013).

Con respecto a la relación entre sexo y sinestesia, se ha encontrado mayor prevalencia entre las mujeres<sup>4</sup> en los estudios realizados en diferentes poblaciones y momentos (ratio mujer:varón = 2,5:1 en Cytowic, 1989a; 5,5:1 en Baron-Cohen *et al.*, 1996; 6,1:1 en Rich *et al.*, 2005; 6:1 en Barnett *et al.*, 2008a; 3,8:1 en Tomson *et al.*, 2011). Estos datos han sido cuestionados al observarse que el ratio cambia dependiendo del método utilizado para la estimación. Por ejemplo, Ward y Simner (2005) analizaron los datos obtenidos mediante autoinformes y observaron un ratio de 3,7:1, diferencia que disminuyó a 2:1 cuando realizaron una nueva estimación directa entre los familiares. Otros estudios corroboran que las diferencias relacionadas con la variable sexo aparecen cuando se selecciona a los sinestésicos mediante autoinformes o informes de familiares, pero no cuando se realizan estudios de consistencia (1,1:1 en Simner *et al.*, 2006). Este sesgo podría ser el resultado de una mayor tendencia de las mujeres a participar en este tipo de encuestas, fenómeno que ya se ha observado en estudios no relacionados con la sinestesia (Dindia & Allen, 1992). Ahora bien, el debate sobre la influencia real del sexo sobre el fenómeno de la sinestesia sigue abierto, dado que existen estudios cuyos participantes no fueron seleccionados mediante autoinformes y que –aun así– mostraron mayor prevalencia entre las mujeres (6:1 en Barnett *et al.*, 2008a y 3,8:1 en Tomson *et al.*, 2011). En el Capítulo II (Melero *et al.*, 2014b – Pág. 81) se abordará el tema de la prevalencia y de la relación sexo-sinestesia teniendo en cuenta los datos encontrados en una muestra española.

#### **1.1.4. Modalidades de sinestesia y sus diferentes manifestaciones**

En la actualidad, se han descrito 63 modalidades diferentes de sinestesia y su frecuencia relativa está siendo calculada en una base de datos que se actualiza periódicamente (Day, 2014). En base a la relación entre inductores y concurrentes, las

---

<sup>4</sup> Aunque, curiosamente, hace un siglo existía la creencia de que la sinestesia aparecía más en hombres (Smith, 1905).



diferentes modalidades se pueden clasificar en tres subgrupos: 1) sinestesias intermodales o multimodales; 2) sinestesias intramodales o unimodales; y 3) sinestesias conceptuales o ideaestesias. Si la estimulación de un sentido (por ejemplo, el gusto) produce una sinestesia en una modalidad sensorial diferente (por ejemplo, la vista), hablaremos de sinestesia intermodal. Si la estimulación de una dimensión sensorial (por ejemplo, la forma visual) desencadena una sinestesia en otra dimensión de la misma modalidad (por ejemplo, el color) hablaremos de sinestesia intramodal. Por último, en algunos casos, la experiencia sinestésica implica la “traducción” de una categoría semántica aprendida (por ejemplo, conceptos temporales, como los días de la semana) en una experiencia sensorial (por ejemplo, un color) (Smith, 1905; Nikolic *et al.*, 2011). Este tipo de sinestesia en la que el estímulo inductor es un concepto se ha denominado ideaestesia (Nikolic, 2009). Asimismo, los conceptos no sólo actúan como inductores (“el lunes es azul”) sino también como concurrentes (“el 4 es simpático”) (Amin *et al.*, 2011).

Una de las sinestesias más frecuentes (el 61,67% de los sinestésicos experimentan esta modalidad: Tabla 1) es aquella que relaciona unidades lingüísticas (letras y/o palabras) con colores<sup>5</sup> (Baron-Cohen *et al.*, 1996; Rich *et al.*, 2005; Sagiv *et al.*, 2006b; Simner *et al.*, 2006; Barnett *et al.*, 2008a; Niccolai *et al.*, 2012a). Si consideramos la frecuencia relativa de los estímulos inductores y concurrentes, podemos observar esta tendencia: los inductores léxicos (48 %) y el concurrente color (87 %) son los más comunes (Hochel & Milán, 2008). Esta experiencia puede darse cuando los estímulos se perciben de forma visual (sinestesia grafema-color) o auditiva (sinestesia fonema-color). La experiencia de color también puede ocurrir cuando se evoca una letra o una palabra mentalmente (Dixon *et al.*, 2000; Grossenbacher & Lovelace, 2001; Barnett *et al.*, 2008a).

Tabla 1 (Pág. 29). Diferentes modalidades de sinestesia y sus frecuencias relativas. Los porcentajes han sido calculados mediante el análisis de las experiencias de un grupo de 1007 sinestésicos y por tanto no corresponden a los porcentajes observables en la población general (Adaptado de Day, 2014).

---

<sup>5</sup> En algunas poblaciones estudiadas, otras modalidades poseen una mayor frecuencia relativa (Melero *et al.*, 2014b – Capítulo II – Pág. 81).

INDUCTORES	CONCURRENTES								
	VISIÓN	AUDICIÓN	OLFACIÓN	GUSTO	TACTO	TEMPERATURA	MOVIMIENTO	PERSONIFICACIÓN	COORDENADAS ESPACIALES
<b>VISIÓN</b>									
<i>General</i>	-		1,09%	3,18%	1,79%	0,30%	0,10%		
<i>Grafema</i>	61,67%	2,78%			0,10%			3,18%	
<i>Lexema</i>	0,30		0,30	1,69%	0,50%				
<b>AUDICIÓN</b>									
<i>General</i>	15,09%		1,39%	5,56%	3,77%	0,50%	0,79%		0,10%
<i>Notas musicales</i>	8,34%								
<i>Sonidos musicales</i>	18,57%			0,50%					
<i>Fonemas</i>	8,34%								
<b>OLFACIÓN</b>	6,45%	0,50%		0,10%	0,50%	0,10%			
<b>GUSTO</b>	6,06%	0,60%			0,50%	0,10%			
<b>TACTO</b>	4,07%	0,30%	0,40%	0,99%		0,10%			
<b>TEMPERATURA</b>	2,09%	0,10%							
<b>MOVIMIENTO</b>	0,40%	0,99%						0,10%	
<b>PERSONALIDAD</b>	5,26%		0,50%	0,10%	0,10%				
<b>EMOCIONES</b>	2,38%	0,10%	0,20%	0,30%					
<b>ORGASMO</b>	1,99%			0,10%					
<b>DOLOR</b>	4,97%	0,10%							
<b>CONCEPTOS TEMPORALES</b>	21,25%	0,10%							

La dificultad para determinar con precisión la naturaleza (gráfica, sonora, conceptual) del inductor léxico resultó en la categorización de las personas sinestésicas en dos grupos: por un lado, los sinestésicos de orden superior (del inglés *higher synesthetes*) cuya experiencia de color tendría su origen en la activación del significado de una palabra; y por otro lado, los sinestésicos de orden inferior (del inglés *lower synesthetes*) cuya experiencia sinestésica depende de la percepción visual de la forma grafémica (Ramachandran & Hubbard, 2001b; Hubbard & Ramachandran, 2005).

Los sinestésicos, como se ha señalado anteriormente, no sólo se diferencian en base a las modalidades de sinestesia que experimentan o a la naturaleza de los inductores que las producen, sino también por la localización de sus concurrentes (Grossenbacher & Lovelace, 2001). Generalmente (90%: Niccolai *et al.*, 2012a) las sinestesias aparecen en un espacio personal, interno, que suele ser descrito como una pantalla negra en la mente donde, por ejemplo, aparecen los colores de las letras o una copia coloreada de las mismas. Sin embargo, las sinestesias de otras personas se proyectan en el espacio real (10%: Niccolai *et al.*, 2012a), en un sitio localizable y descriptible, como puede ser sobre el papel, o a una distancia intermedia entre su ojo y la tinta impresa. Existen dos terminologías para referirse a estas dos formas de experimentar la sinestesia. Como ya se ha comentado, la primera terminología –y la más utilizada en la actualidad– diferencia entre asociadores y proyectores respectivamente (Dixon *et al.*, 2004). Esta terminología presupone que las sinestesias de los primeros existen en un espacio mental, mientras que las de los segundos aparecen en el espacio *real*. Esta afirmación resulta inexacta, ya que las personas sinestésicas son conscientes de que sus percepciones no pertenecen al mundo exterior; es decir, no concuerdan con las características físicas de los objetos<sup>6</sup>. Para evitar este conflicto, la segunda terminología propone hacer referencia directa al componente espacial y por ello utiliza los términos no-localizadores y localizadores (del inglés *non-localizers* y *localizers*: Cytowic & Eagleman, 2009).

Las personas sinestésicas pueden experimentar una o varias modalidades, proyectar algunas de sus sinestesias y otras no, e incluso poseer inductores gráficos, sonoros y conceptuales de manera simultánea. Por este motivo, la clasificación de los

---

<sup>6</sup> Sin embargo, resulta interesante señalar que la mayoría de las personas sinestésicas no son conscientes de que los demás no perciben la realidad como ellos (Cytowic & Eagleman, 2009).

sinestésicos en categorías dicotómicas ha generado controversia (Ward *et al.*, 2007; Cohen Kadosh & Terhune, 2012; Eagleman, 2012; Simner, 2012; 2013; Melero, 2013b). No obstante, en el pasado, se aplicó el *Stroop Sinestésico* para estudiar las diferencias entre asociadores y proyectores, y se hallaron diferencias significativas que justificaban esta clasificación, al menos desde el punto de vista de la práctica experimental (Dixon *et al.*, 2004; Lupianez & Callejas, 2006; Ward *et al.*, 2007). De hecho, en la actualidad, numerosas investigaciones (Rouw & Scholte, 2010; Saiki *et al.*, 2011; van Leeuwen *et al.*, 2011; Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III; Rich & Karstoft, 2013; Anderson *et al.*, 2014; Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV) siguen clasificando a los sinestésicos en función de las categorías asociador y proyector, e incluso se ha desarrollado una prueba para realizar esta clasificación de forma objetiva (Skelton *et al.*, 2009).

En resumen, la sinestesia es un fenómeno perceptivo, idiosincrásico, estable en el tiempo, automático, de carácter elemental y genérico, emocional, hereditario, de baja prevalencia, que puede manifestarse en una gran variedad de modalidades y que plantea múltiples preguntas relacionadas tanto con las diferencias individuales en percepción, como sobre el procesamiento consciente del mundo que nos rodea. En la siguiente sección se trazará un breve recorrido por la historia del estudio de la sinestesia, desde sus inicios en la antigüedad hasta los modernos experimentos con técnicas de neuroimagen, y se describirán sus bases genéticas y los modelos explicativos que en la actualidad siguen siendo motivo de debate.



## 1.2. EL ESTUDIO CIENTÍFICO DE LA SINESTESIA. DE ARISTÓTELES A LA NEUROIMAGEN

### 1.2.1. Un poco de historia

Las reflexiones que Aristóteles presenta en *Del sentido y lo sensible* (siglo IV a.C.), el primer tratado de su obra *Parva Naturalia* (Ross, 1931), se pueden considerar como la primera aproximación científico-filosófica al estudio de la percepción sensorial y su especificidad. El filósofo analiza las peculiaridades fenomenológicas de los diferentes sentidos y establece relaciones intermodales entre ellas, reflexionando sobre los mecanismos de la integración multisensorial. Asimismo, en su *Ética a Nicómaco*, Aristóteles utiliza el término *sunaisthesis* (del griego συναίσθησις), del cual deriva la palabra *sinesthesia* (del griego συναισθησία) (Marks, 2011; Ward, 2013), para designar lo que él describe como *sentimientos compartidos*, y que hoy se conoce como empatía<sup>7</sup>. Sin embargo, habrían de pasar milenios hasta que la fenomenología descubriera la peculiar relación entre los sentidos que hoy llamamos sinestesia. Los trabajos de Newton (1730) acerca de la relación entre el sonido y el color, desencadenaron un creciente interés por las relaciones intermodales, apareciendo a finales del siglo XVII y durante el siglo XVIII varios documentos que relataban fenómenos inusuales de percepción multimodal y que algunos autores han considerado como casos de sinestesia. No obstante, según Jewanski, Day y Ward (2009), el primer caso documentado de sinestesia data de 1812 y está firmado por Georg Tobias Ludwig Sachs. Este médico austríaco del siglo XIX, redactó un tratado sobre su albinismo en el que aparecía una descripción de dos páginas sobre sus sinestesias, incluyendo las modalidades palabra-color, música-color y secuencias coloreadas. Entre los años 1812 y 1848, se conocen escasas publicaciones sobre el tema<sup>8</sup>. Sin embargo, entre 1849 y 1873, aparecieron varios estudios de caso sobre las sinestesias tono/voz-color, grafema-color e incluso secuencias espaciales, los cuales coincidían en dos aspectos fundamentales: que la sinestesia no era un rasgo patológico y que tenía una base neural (para una revisión de este material, ver Jewanski *et al.*, 2011).

---

<sup>7</sup> Hoy en día algunas sinestesias, como la sinestesia tacto en espejo (del inglés *mirror-touch*), son de hecho consideradas una expresión física de los mecanismos de empatía (Banissy & Ward, 2007).

<sup>8</sup> Dos publicaciones anónimas (1813; 1814) y un texto de Schlegel (1824), todos ellos en alemán.

Sin embargo, durante largo tiempo, se creyó que la primera referencia científica a un caso de estas características se debía a Galton, quien en 1880 publicó en la revista *Nature* un artículo titulado *Visualised Numerals* (Ramachandran & Hubbard, 2003). El autor señalaba el carácter hereditario de la capacidad de percibir secuencias numéricas con una configuración espacial determinada, que se mantenían estables en el tiempo, que eran idiosincrásicas de cada persona (Galton, 1880), y que aparecían de manera infrecuente (1 de cada 30 en varones, 1 de cada 15 en mujeres). Una década más tarde, Flournoy (1893) publicaba su libro *Des phénomènes de synopsie (audition colorée): photismes, schèmes, visuels, personnifications*, y titulaba su primer capítulo *De la Synesthésie visuelle ou Synopsie — De ses principales divisions et de sa fréquence*, siendo esta la primera referencia conocida al término *sinestesia*. Dos años después, Calkins (1895) utilizaría la denominación *sinestesia* en el título de su publicación en *The American Journal of Psychology*, sustituyendo el término que había empleado anteriormente (*pseudo-chromesthesia*: Calkins, 1893) para referirse al mismo fenómeno.

Durante los primeros 75 años del siglo XX, se publicaron escasos trabajos experimentales sobre sinestesia (por ejemplo, Whipple, 1900; Jordan, 1917; Collins, 1929), probablemente debido al monopolio de la corriente conductista, tal y como señalan algunos autores (Ward, 2013). Sin embargo, algunos de aquellos trabajos aportaron los primeros datos acerca de la naturaleza perdurable en el tiempo de las asociaciones sinestésicas. Tal es el caso de la publicación aparecida en la revista *Science* y firmada por Jordan (1917), quien había ideado una prueba de consistencia para comprobar la estabilidad de las asociaciones grafema-color de su hijo. La metodología era sencilla: Jordan exponía en una lista las asociaciones descritas por el niño en el año 1912 y, de nuevo, en 1917. Asimismo, incluía un listado de sus propias asociaciones, y de las asociaciones de otras dos personas conocidas (Jordan, 1917). Entre las publicaciones descriptivas de mediados del siglo XX, destaca el *Pequeño libro de una gran memoria* (Luria, 1968), en el que el autor ruso presenta el caso de S, cuya increíble memoria se apoyaba en sus sinestesias gustativas y auditivas. Tras este largo período de escasa producción experimental, el año 1975 supondría un punto de inflexión en el curso de la historia de la investigación sobre la sinestesia. La publicación de Marks (1975) y la revisión de Cytowic y Wood (1982a; b), desencadenaron tal interés que

desde dicho año hasta nuestros días (39 años) podemos encontrar más de 500 publicaciones sobre sinestesia<sup>9</sup>.

A continuación, se describen las publicaciones sobre la sinestesia grafema-color que resultan relevantes para comprender los modelos explicativos de la sinestesia (Capítulo I – Pág. 51) y las investigaciones llevadas a cabo en la segunda parte de esta tesis doctoral (Capítulos II, III y IV).

### **1.2.2. Evidencia Experimental**

Las primeras referencias a la sinestesia grafema-color aparecieron en el siglo XIX (Sachs, 1812; Galton, 1880; 1883; Calkins, 1893; Flournoy, 1893) y, como se ha señalado anteriormente, ya en 1917 se realizó un estudio conductual sobre la consistencia del fenómeno (Jordan, 1917). El siglo XXI proporcionó nuevas herramientas experimentales, lo que favoreció la aparición de múltiples investigaciones sobre la realidad perceptiva de la sinestesia, así como sobre sus bases neuroanatómicas y neurofuncionales. A continuación se describen los trabajos experimentales que han intentado dar respuesta a los grandes interrogantes acerca del fenómeno de la sinestesia. Por un lado, los trabajos conductuales que intentaron responder a las preguntas: *¿qué es la sinestesia?*, *¿es un fenómeno perceptivo?* Por otro, los estudios de neuroimagen que han intentado comprender cómo se produce la experiencia sinestésica y qué mecanismos neurales se ven implicados, así como cuál es su curso temporal, es decir, cuándo tiene lugar en términos de procesamiento. Asimismo, se abordarán las preguntas sobre la naturaleza estructural del cerebro sinestésico: *¿es el cerebro sinestésico diferente?* y, si es así, *¿dónde podemos encontrar esas diferencias?* Por último, se tratarán las cuestiones relacionadas con la causa de la existencia del fenómeno: *¿por qué algunas personas son sinestésicas?*

#### **1.2.2.1. Los estudios conductuales: ¿Qué es la sinestesia?**

El artículo de Wollen y Ruggiero (1983) es probablemente una de las primeras publicaciones modernas sobre la sinestesia grafema-color. Este estudio se centraba en el

---

<sup>9</sup> La universidad de Sussex ofrece una bibliografía exhaustiva desde 1812 hasta 2010: <http://www.sussex.ac.uk/synaesthesia/publications/wider-literature>.



caso de una mujer de 25 años que percibía colores específicos para las letras, y fue el primero que utilizó un paradigma tipo *Stroop* en el estudio de la sinestesia. Como ya se ha descrito (Capítulo I – *Automaticidad* – Pág. 24), este paradigma parte de la idea de que la sinestesia se produce de forma automática, no mediada por otros procesos<sup>10</sup>. Posteriormente, muchos investigadores utilizaron este mismo paradigma en estudios conductuales sobre la sinestesia (Mills *et al.*, 1999; Odgaard *et al.*, 1999; Mattingley *et al.*, 2001; Palmeri *et al.*, 2002; Dixon *et al.*, 2004; Lupianez & Callejas, 2006; Callejas *et al.*, 2007; Nikolic *et al.*, 2007). Gracias a estos estudios, hoy existe consenso en afirmar que a) los colores sinestésicos sólo aparecen una vez que los grafemas han sido reconocidos<sup>11</sup>, es decir, una vez que se les ha prestado atención; y que b) la activación de los concurrentes sinestésicos se produce de manera automática (Nijboer & Van der Stigchel, 2009; Spruyt *et al.*, 2009).

Sin embargo, la afirmación de que la sinestesia se produce de forma automática y requiere que los inductores sean percibidos conscientemente, así como el hecho de que esté necesariamente mediada por algunos de los procesos implicados en la percepción general (por ejemplo, la atención), no permiten determinar si la sinestesia es un fenómeno perceptivo real, es decir, si el color percibido en respuesta a un grafema posee la misma naturaleza cualitativa que el color físico. Para aportar más datos sobre esta cuestión, algunos estudios combinaron la lógica del efecto *Stroop Sinestésico* con otros procedimientos, como la presentación de estímulos enmascarados. Estos trabajos proporcionaron datos inconsistentes (Smilek *et al.*, 2001; Sagiv *et al.*, 2006a) y, además, se observó que el efecto de congruencia podía producirse mediante inducción hipnótica en un grupo de participantes neurotípicos (Cohen Kadosh *et al.*, 2009). Dada la inconsistencia de los resultados descritos y la ya mencionada aparición de evidencia empírica sobre efectos tipo *Stroop* en personas neurotípicas entrenadas para asociar letras y colores (Meier & Rothen, 2009; Rothen *et al.*, 2011; Kusnir & Thut, 2012; Colizoli *et al.*, 2014; Rothen & Meier, 2014), se ha cuestionado la eficacia del efecto de congruencia para estudiar la naturaleza perceptiva de la sinestesia (Palmeri *et al.*, 2002;

---

<sup>10</sup> Es interesante señalar que este artículo fue publicado en la Revista de la Imaginación, probablemente porque en aquel momento la naturaleza perceptiva de la sinestesia aún no había sido constatada.

<sup>11</sup> Recientemente, un estudio ha observado que algunas sinestias aparecen antes de que los inductores hayan sido procesados conscientemente (Ramachandran & Seckel, 2014). Sin embargo, este estudio fue realizado con 4 sinestésicos proyectores, por lo que sus conclusiones no son extrapolables a otros grupos de sinestésicos.

Gheri *et al.*, 2008; Hupé *et al.*, 2012). Por este motivo, para resolver esta cuestión se han de analizar los resultados de otro tipo de experimentos como los que se describen a continuación.

Diversos investigadores han estudiado la influencia de los colores sinestésicos sobre el proceso de percepción. Dicha influencia fue demostrada mediante tareas de búsqueda visual, como las descritas anteriormente (Capítulo I – *Naturaleza perceptiva* – Pág. 19), así como mediante tareas de *crowding* visual (Hubbard *et al.*, 2005), o tareas de percepción del movimiento aparente (del inglés *apparent motion*: Kim *et al.*, 2006; Ramachandran & Azoulay, 2006). Por su parte, algunos estudios psicofísicos mostraron que los colores físicos y los colores sinestésicos interaccionaban en situaciones de rivalidad binocular (Kim *et al.*, 2006). No obstante, otros procedimientos experimentales han evidenciado que los colores sinestésicos no producen efectos de contraste y adaptación (Hong & Blake, 2008) y que no se ven afectados por los mecanismos de constancia de color (Erskine *et al.*, 2013). Estos datos sugieren que los correlatos neurales de los colores sinestésicos no se encuentran en las regiones del cerebro que participan en los estadios tempranos de procesamiento del color físico.

En la misma línea, Gheri y sus colaboradores (2008) investigaron con tareas conductuales la realidad perceptiva de las sinestesias experimentadas por 7 sinestésicos que habían participado previamente en un estudio de neuroimagen funcional (Nunn *et al.*, 2002). A pesar de que estos sinestésicos habían mostrado actividad diferencial en las áreas encargadas del procesamiento del color (hV4), las tareas conductuales revelaron que los colores sinestésicos no se comportaban como colores físicos. Todos estos resultados han llevado a la comunidad científica a revisar la definición de los concurrentes sinestésicos como realidades perceptivas (Rich & Mattingley, 2002; Melero, 2013b). Los datos sobre el curso temporal de la sinestesia que se describen más adelante (Capítulo I – *Los estudios funcionales: ¿Cuándo?* – Pág. 40) resultan cruciales para abordar esta cuestión.

En los últimos años, diversos estudios conductuales se han centrado en investigar si los sinestésicos poseen sistemas perceptivos más eficaces. Los resultados obtenidos hasta la fecha confirman que los sinestésicos grafema-color poseen una mayor capacidad discriminativa del color (Banissy *et al.*, 2009; Banissy *et al.*, 2013;

McCarthy & Caplovitz, 2014) y capacidades superiores de memoria para este atributo sensorial (Yaro & Ward, 2007), así como umbrales más bajos de hiperexcitabilidad del córtex visual primario (Terhune *et al.*, 2011) y sesgos atencionales hacia los estímulos de color (van Leeuwen *et al.*, 2013).

### ***1.2.2.2. Los estudios funcionales: ¿Cómo? y ¿Cuándo?***

#### ***¿Cómo?***

El primer estudio sobre la sinestesia grafema-color realizado con resonancia magnética funcional (del inglés *functional magnetic resonance imaging*: fMRI) data del año 2005. En él, 6 sinestésicos grafema-color, a diferencia de su grupo control, mostraron actividad inusual en hV4, pero no en las áreas visuales primarias cuando percibían grafemas acromáticos que generaban experiencias de color (Hubbard *et al.*, 2005). Los participantes realizaron además tareas psicofísicas cuyos resultados correlacionaron con el grado de activación de hV4; es decir, los participantes sinestésicos que ejecutaron las tareas psicofísicas con mayor eficacia, mostraron una mayor activación de hV4. Esta investigación sentó las bases para la aparición de diversos trabajos que analizaban el papel del córtex extraestriado en la experiencia sinestésica, mediante el empleo de análisis de regiones de interés (del inglés, *region of interest*: ROI) (Rich *et al.*, 2006; van Leeuwen *et al.*, 2010). Sin embargo, para comprender la experiencia sinestésica en su totalidad, otros investigadores optaron por explorar el cerebro de forma global (Weiss *et al.*, 2001; Weiss *et al.*, 2005; Sperling *et al.*, 2006).

A medida que el número de estudios funcionales de todo el cerebro aumentaba, también lo hacía el número de regiones que parecían ser relevantes para comprender cómo se producía la experiencia sinestésica. Sin embargo, se iban perfilando aquellas regiones que aparecían de manera consistente como implicadas en la experiencia sinestésica: el córtex temporal inferior (variando en su localización respecto al eje rostral-caudal y en su lateralización) y el surco intraparietal. Con respecto a este último, los estudios que con mayor claridad mostraron su implicación en la experiencia sinestésica, fueron los realizados mediante estimulación magnética transcraneal (del inglés *Transcranial Magnetic Stimulation*: TMS). En el año 2006, se observó que la

aplicación de TMS sobre el lóbulo parietal posterior derecho (concretamente sobre el giro angular derecho, en la unión del surco intraparietal y el surco transversal occipital) durante una tarea de *Stroop Sinestésico* atenuaba lo que fue llamado *binding sinestésico* (integración sensorial del inductor y el concurrente) (Esterman *et al.*, 2006). Este estudio se llevó a cabo con 2 sinestésicos proyectores grafema-color, cuya experiencia, al aparecer ligada al estímulo visual, parecía ser una candidata especialmente adecuada para observar la disrupción del *binding*. Los autores propusieron que podría existir una diferencia significativa en la activación parietal de los diferentes grupos de sinestésicos, siendo ésta más acusada en proyectores.

Posteriormente, otros investigadores aplicaron TMS sobre diferentes regiones parietales en una muestra de 5 sujetos sinestésicos grafema-color (1 proyector y 4 asociadores), durante una tarea de *priming sinestésico* que producía efectos de congruencia (Muggleton *et al.*, 2007). Sus resultados mostraron que cuando dicha estimulación se aplicaba sobre el córtex parietal posterior derecho, y no en otras localizaciones, interfería con la experiencia sinestésica, quedando reducido el efecto *Stroop Sinestésico*. Todos los participantes mostraron esta reducción de la interferencia, quedando demostrado que también existía una implicación de las regiones parieto-occipitales en el *binding sinestésico* de los clasificados como asociadores (Muggleton *et al.*, 2007). Otros investigadores interpretaron esta implicación parietal no sólo como relevante para la consecución del citado *binding sinestésico*, sino también como un marcador funcional del componente espacial de la sinestesia (localización – interna o externa - de las experiencias sinestésicas) (Bargary & Mitchell, 2008).

En esta misma línea, algunos estudios posteriores han encontrado diferencias funcionales entre asociadores y proyectores (Rouw & Scholte, 2007; 2010; van Leeuwen *et al.*, 2011). Si bien la actividad parietal aparece de forma consistente en diversos estudios funcionales, la implicación de regiones relacionadas directamente con los concurrentes aún genera controversia. A pesar de que algunos estudios han encontrado actividad diferencial en hV4 (para una revisión al respecto, incluyendo las sinestesias de color producidas por estímulos auditivos, ver Rouw *et al.*, 2011), algunos autores han señalado que dicha actividad no tiene por qué estar necesariamente asociada a una experiencia perceptiva de color (Gheri *et al.*, 2008). Por este motivo, otros investigadores han intentado comprender la relación entre los colores sinestésicos, los

colores físicos y la activación de regiones corticales especializadas en este atributo sensorial. Por ejemplo, en Holanda se estudió la actividad cerebral de un grupo de sinestésicos grafema-color mediante un paradigma de supresión por repetición (del inglés *repetition suppression paradigm*: van Leeuwen *et al.*, 2010), según el cual la presentación repetida de estímulos coloreados físicamente genera una disminución de la señal BOLD, obtenida mediante fMRI, en hV4. Los resultados mostraron que los colores sinestésicos no producían el mismo efecto que los colores físicos; es decir, la presentación previa de estímulos que generaban sinestesias de color no producía una reducción de la señal BOLD al visualizar los colores físicos presentados justo después, y por tanto se concluyó que ambos tipos de colores no compartían su base neural.

En la misma línea, un estudio de fMRI realizado en Francia analizó la actividad cerebral de 10 sujetos sinestésicos grafema-color y no encontró activación diferencial en las áreas visuales primarias del córtex, ni en hV4 (Hupé *et al.*, 2012). Para aportar nuevos datos sobre esta cuestión, se ha realizado el estudio funcional que se presenta más adelante (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV). Esta investigación se llevó a cabo mediante fMRI y se centró en el empleo de diversos tipos de estímulos inductores de sinestesia grafema-color, siendo el primer estudio que incluyó inductores que generaban concurrentes acromáticos y que analizó el efecto de congruencia acromática (inductores acromáticos que generaban sinestesias acromáticas congruentes y/o incongruentes). Como veremos, los resultados confirmaron que los colores físicos y los colores sinestésicos no comparten su base neural y pusieron de manifiesto la necesidad de analizar otros componentes de la experiencia sinestésica –por ejemplo el componente emocional– para comprender la dinámica neurofuncional del cerebro sinestésico en su totalidad.

### **¿Cuándo?**

El primer estudio acerca del curso temporal de la sinestesia, se llevó a cabo mediante electroencefalografía (EEG), y se observó que los sinestésicos mostraban mayor amplitud de un componente tardío del procesamiento visual (P300) en áreas frontales del cerebro (Schiltz *et al.*, 1999). Posteriormente, se realizó un estudio con esta misma técnica usando una tarea de *Stroop Sinestésico* (Sagiv & Ward, 2006). Los resultados mostraron una mayor negatividad de un componente temprano (N1/N170),

en un momento temporal que ha sido previamente relacionado con el procesamiento de material ortográfico (150-200 ms). Esta diferencia apareció cuando el participante sinestésico visualizaba letras coloreadas de forma congruente con su fotismo sinestésico y se observó principalmente en regiones posteriores del hemisferio derecho. De forma consistente, Brang y sus colaboradores (2011) mostraron variaciones en componentes tempranos al analizar el efecto de congruencia sinestésica mediante una tarea de *priming* contextual. Este estudio aportó también información sobre el efecto de congruencia en componentes tardíos (N400) relacionados con el procesamiento simbólico (Brang *et al.*, 2011).

Otros estudios sobre el curso temporal de la sinestesia han intentado comprender si existen diferencias generales en el cerebro sinestésico que justifiquen la aparición de los concurrentes bajo determinadas circunstancias. Por ejemplo, en el año 2008 se propuso que dichas diferencias podrían observarse en la vía parvocelular del sistema visual, dada la naturaleza de los estímulos alfanuméricos que actúan generalmente como inductores de sinestesia. Para comprobar esta hipótesis, según la cual se esperaba encontrar diferencias entre sinestésicos y neurotípicos en momentos tempranos del procesamiento visual, se realizó un estudio con EEG y diversos estímulos, los cuales estimulaban específicamente la vía parvocelular pero no inducían sinestesia (Barnett *et al.*, 2008b). Sus resultados mostraron que los enrejados de alta frecuencia espacial provocaban un robusto componente C1 (negatividad a los 90 milisegundos) en ambos grupos, siendo significativamente más pronunciado en los sinestésicos. Asimismo, existían diferencias de lateralización: los sinestésicos presentaban mayor amplitud en el hemisferio izquierdo y los neurotípicos en el derecho. Los estímulos de menor contraste, mediados por la vía magnocelular, produjeron menor respuesta cortical en los sinestésicos, observándose un incremento de la misma a medida que el contraste aumentaba y la vía parvocelular intervenía. Los autores concluyeron que, dada la existencia de diferencias en el procesamiento visual temprano para estímulos que no evocaban sinestesia, el cerebro sinestésico procesaba de manera diferente no solo los estímulos inductores de sinestesia sino también los estímulos visuales en general (Barnett *et al.*, 2008b).

En el año 2009, se realizó el primer estudio sobre sinestesia mediante magnetoencefalografía (MEG) (Melero & Campo, 2009). Este trabajo se llevó a cabo

con la participación de 7 sinestésicos asociadores que experimentaban sinestesia grafema-color y 7 controles. El análisis del curso temporal de la sinestesia mostró que la actividad neuromagnética de los sinestésicos resultaba significativamente mayor que la de los controles a los 114 ms en la región parietal posterior del hemisferio derecho. Esta activación se mantenía y se combinaba más adelante (152 ms) con la de la ínsula y la de la región posterior del lóbulo temporal derecho, tanto en su cara lateral como basal, incluyendo áreas del giro fusiforme. Estos datos sugerían que la experiencia sinestésica estaba mediada por un fenómeno de *binding* anómalo que se producía de forma temprana y que generaba una reactivación de las regiones visuales y de áreas emocionales de manera simultánea. Dada la alta resolución temporal de esta técnica, estos datos suponían una evidencia sólida acerca del curso temporal de la experiencia sinestésica. Además, los resultados hallados con MEG reafirmaban los hallazgos obtenidos mediante TMS (Esterman *et al.*, 2006; Muggleton *et al.*, 2007), y estaban en consonancia con el *Modelo de Hyperbinding*, que se describe en la sección *Modelos integradores* (Capítulo I – Pág. 59). Posteriormente, un nuevo estudio con MEG (Brang *et al.*, 2010) encontró evidencia de activación diferencial en 4 sinestésicos proyectores con respecto a su grupo control. Las diferencias aparecían en momentos tempranos del procesamiento, en áreas relacionadas con la percepción de letras (105-109 ms) y de color (114 ms). Los autores interpretaron estos resultados de acuerdo con la actualización del Modelo de Activación Cruzada (Hubbard *et al.*, 2011) que se describe en la sección *Modelos estructurales* (Capítulo I – Pág. 58).

El estudio más reciente sobre el curso temporal de la sinestesia se realizó combinando una tarea de *Stroop Sinestésico* y registros EEG en dos grupos de participantes: uno formado por 3 sinestésicos proyectores y 4 asociadores, y otro formado por 7 controles, los cuales fueron entrenados para memorizar asociaciones grafema-color (Niccolai *et al.*, 2012b). Sus resultados evidenciaron que, si bien ambos grupos mostraban cierto efecto de congruencia, sólo en los sinestésicos existían variaciones en un componente temprano del procesamiento (N170), mientras que los controles experimentaban una mayor positividad del componente P300; es decir, las personas entrenadas para aprender asociaciones grafema-color experimentaban efectos conductuales y variaciones en componentes tardíos del EEG, pero no se observaban cambios en su actividad cerebral en momentos tempranos del procesamiento visual.

En conclusión, la evidencia empírica obtenida mediante técnicas que analizan el curso temporal de la sinestesia, ha constatado la existencia de variaciones funcionales en momentos tempranos del procesamiento. Estos datos suponen evidencia adicional en favor de la idea de que la sinestesia congénita es un fenómeno perceptivo genuino (Sagiv & Ward, 2006).

### ***1.2.2.3. Los estudios estructurales: ¿Dónde?***

Contamos en la actualidad con evidencia empírica acerca de las diferencias anatómicas en el volumen, el grosor, y las conexiones del cerebro sinestésico. En el año 2007, el análisis de los datos obtenidos mediante Imagen por Tensor de Difusión (del inglés *Diffusion Tensor Imaging*: DTI), mostró diferencias significativas entre 17 sinestésicos y 17 controles en diversas regiones del cerebro (Rouw & Scholte, 2007). Los sinestésicos presentaban mayor anisotropía fraccional (del inglés *Fractional Anisotropy*: FA) que el grupo control en regiones parietales y frontales izquierdas. Asimismo, se hallaron diferencias entre sinestésicos asociadores y proyectores, ya que estos últimos mostraron mayor anisotropía en regiones del giro fusiforme derecho (Rouw & Scholte, 2007).

En el año 2009, nuevos estudios aportaron datos acerca de la anatomía del cerebro sinestésico. Weiss y sus colaboradores, mediante el empleo de la técnica de Morfometría Basada en Voxel (del inglés *Voxel Based Morphometry*: VBM), mostraron que no sólo en la sustancia blanca, sino también en la sustancia gris de los sinestésicos grafema-color, existían diferencias de volumen, concretamente en el surco intraparietal izquierdo, el giro fusiforme derecho y el giro temporal superior izquierdo (Weiss & Fink, 2009). También en este año, el equipo de Jäncke utilizó técnicas anatómicas similares y, aunque su análisis de datos DTI no confirmó las diferencias descritas previamente en la sustancia blanca, se observaron diferencias en el grosor, volumen y superficie de la sustancia gris del giro fusiforme bilateral, el giro lingual y la cisura calcarina, entre otras regiones (Jäncke *et al.*, 2009).

Después de estos estudios pioneros en la investigación de la estructura del cerebro sinestésico grafema-color, surgieron otros trabajos que mediante metodologías



similares aportaron nuevos datos al respecto (Rouw & Scholte, 2010). El empleo de metodologías alternativas, como la utilizada por Hänggi y sus colaboradores (2011) –basada en la observación de matrices de conectividad obtenidas a partir del análisis de la correlación en el grosor de diferentes regiones corticales– dió como resultado el hallazgo de variaciones estructurales distribuidas, y no circunscritas a las regiones del giro fusiforme y el lóbulo parietal posterior descritas anteriormente. Desde esta perspectiva, que contempla el cerebro de forma global, se ha llevado a cabo la investigación estructural del cerebro sinestésico que se presenta en el Capítulo III y que constituyó la primera evidencia empírica sobre la existencia de variaciones en estructuras subcorticales. En ella se describen resultados distribuidos en diferentes regiones corticales, incluyendo no sólo las regiones implicadas en la percepción sino también aquellas relacionadas con el componente emocional de la experiencia sinestésica (Melero *et al.*, 2013). Asimismo, en la sección *Material Complementario* se presenta una tabla que describe los resultados de los estudios anatómicos realizados hasta el año 2013 (Capítulo III – Pág. 112).

En resumen, los sinestésicos poseen sistemas perceptivos de características diferentes que las personas neurotípicas. Asimismo, el cerebro sinestésico presenta variaciones funcionales y estructurales, que al menos en la modalidad grafema-color se encuentran distribuidas en diversas regiones corticales y subcorticales. En la siguiente sección se analizan las posibles causas genéticas de la idiosincrasia del cerebro sinestésico.

#### ***1.2.2.4. Bases Genéticas de la Sinestesia: ¿Por qué?***

La aparición de nuevas modalidades de sinestesia y los hallazgos estructurales y funcionales han reavivado el interés por el estudio de la genética del fenómeno. Su carácter hereditario fue señalado por primera vez en el siglo XIX y, más de un siglo después, los investigadores siguen proponiendo nuevas hipótesis sobre los mecanismos genéticos que hacen posible su desarrollo. Las nuevas técnicas del siglo XXI han permitido caracterizar algunos de los genes implicados en la sinestesia, pero el camino ha sido largo y difícil.

Galton (1883) fue el primer científico que observó y documentó varios casos de sinestesia en la misma familia. Su estudio concluyó que la sinestesia se heredaba, sentando así las bases para los estudios con familias que se retomarian a finales del siglo XX. Fue en 1989, cuando Cytowic, uno de los pioneros en la investigación de la sinestesia desde el ámbito neurocientífico, realizó un estudio con ocho familias y concluyó que la sinestesia se heredaba como un rasgo dominante (Cytowic, 1989b). Poco después, apareció la primera hipótesis acerca de los genes implicados. En un primer momento se creyó que la sinestesia venía determinada por un mecanismo genético ligado al cromosoma X con letalidad para los varones y que explicaría la mayor prevalencia observada entre las mujeres (Bailey & Johnson, 1997). Esta teoría se vio reforzada por el hecho de que no se encontró evidencia de transmisión de padre a hijo varón, frente a los numerosos casos documentados de transmisión padre-hija y madre-hija (Baron-Cohen *et al.*, 1996). Teniendo en cuenta la información empírica disponible en aquel momento, algunos autores sugirieron que la sinestesia respondía a un patrón de herencia mendeliana (Baron-Cohen *et al.*, 1996). Sin embargo, los estudios realizados con gemelos monocigóticos, tanto mujeres (Smilek *et al.*, 2002b) como varones (Smilek *et al.*, 2005), en los que sólo uno de los dos hermanos presentaba sinestesia, hicieron necesaria una revisión de esta teoría hereditaria<sup>12</sup>.

A finales del siglo XX y comienzos del XXI, el fenómeno de la sinestesia se hizo cada vez más conocido e Internet facilitó la comunicación entre sinestésicos e investigadores, aumentando significativamente el número de participantes en los estudios<sup>13</sup>. Si la teoría hereditaria era cierta, la probabilidad de encontrar sinestésicos entre los familiares de primer grado de las personas ya identificadas como sinestésicas sería más elevada que en la población general (0,05%: Baron-Cohen *et al.*, 1996). Los estudios realizados en diferentes poblaciones y momentos mostraron resultados coherentes con esta idea, ya que los porcentajes alcanzaron el 36% en Australia (Rich *et*

---

<sup>12</sup> En la actualidad, estos estudios con gemelos han sido cuestionados, ya que sólo investigaron una modalidad de sinestesia, sin tener en cuenta la posibilidad de que el gemelo supuestamente no sinestésico experimentara una modalidad diferente (Hubbard *et al.*, 2011).

<sup>13</sup> A ello contribuyó la aparición en 1992 del foro internacional conocido como *The Synesthesia List*, creado, supervisado y editado por Sean A. Day, presidente de la Asociación Americana de Sinestesia desde 2001. En la actualidad, este foro cuenta con más de 750 miembros de 50 países diferentes, y cualquier persona puede solicitar el acceso desde este enlace: <http://www.daysyn.com/synesthesia-list.html>.

*al.*, 2005), el 44% en el Reino Unido (Ward & Simner, 2005) y el 42% en Irlanda (Barnett *et al.*, 2008a)<sup>14</sup>. Sin embargo, los nuevos datos invalidaron la teoría del mecanismo genético ligado al cromosoma X con letalidad para los varones, al confirmar que la proporción de hijos e hijas nacidos de madres sinestésicas era similar (Ward & Simner, 2005; Barnett *et al.*, 2008a)<sup>15</sup>.

Una vez confirmada la existencia de varios casos en la misma familia, quedaba otra cuestión por resolver. Si cada familia presentara un único tipo de sinestesia, se podría concluir que la base genética del fenómeno es diferente y específica para cada una de sus manifestaciones fenotípicas. Sin embargo, se hallaron diferentes modalidades de sinestesia (por ejemplo, grafema-color y gusto-forma) entre miembros de la misma familia (Ward & Simner, 2005), así como diferencias en el número de inductores, variaciones en las asociaciones específicas y diferencias en la localización de los concurrentes (Barnett *et al.*, 2008a). Estos resultados sugerían la existencia de una raíz genética común que explicaba la presencia de sinestesia, si bien las asociaciones específicas de cada individuo y las modalidades en que esa base genética se expresaba (o no) se veían afectadas por otros factores (por ejemplo, factores de desarrollo neuroanatómico) (Barnett *et al.*, 2008a).

Teniendo en cuenta esta información y una vez invalidada la teoría del cromosoma X, surgieron nuevas hipótesis genéticas. En consonancia con el Modelo de Activación Cruzada (Ramachandran & Hubbard, 2001), Bargary y Mitchell (2008) propusieron que la base genética de la sinestesia podría estar relacionada con los genes implicados en el control de la conectividad (funcional y/o estructural) entre áreas corticales. Los autores sugirieron que las mutaciones relacionadas con los mecanismos de guía axonal, como los llevados a cabo por las efrinas –tanto en la guía de las conexiones talamocorticales como en la circuitería intracortical– podrían estar relacionadas con las diferencias inter- y/o intra-área que aparecen en la sinestesia. Asimismo, las mutaciones en los genes relacionados con las moléculas implicadas en el proceso de apoptosis neuronal, como las semaforinas y las plexinas, podrían explicar la existencia de conexiones adicionales en el cerebro sinestésico. Otros autores (Brang &

---

<sup>14</sup> Recientemente, se ha obtenido un porcentaje del 35% en Alemania (Niccolai *et al.*, 2012a).

<sup>15</sup> Posteriormente, se demostró también que la transmisión padre-hijo era posible (Asher *et al.*, 2009).

Ramachandran, 2008) consideraron relevante la implicación del gen HTR2A del cromosoma 13, cuya sobreexpresión podría provocar una mayor densidad de los receptores de serotonina 2A, que se relacionan con las experiencias de tipo sinestésico producidas por el consumo de alucinógenos. En esta misma línea, Cohen Kadosh y Walsh (2008) señalaron la implicación del gen GAD65 relacionado con la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que podría afectar a los niveles de inhibición en diferentes áreas del cerebro durante los primeros estadios del desarrollo. La implicación de genes que codifican neurotransmisores y sus vías sería coherente con la existencia de los mecanismos de desinhibición postulados por los modelos funcionales. Por su parte, Bargary y Mitchell (2008) consideran que estas hipótesis son poco probables, ya que si existieran variaciones en el sistema de neurotransmisores se observarían cambios menos específicos en el cerebro sinestésico. Por esta razón, una explicación genética relacionada con los mecanismos de desarrollo neural, cuyos efectos específicos sobre las conexiones inter- (Dufour *et al.*, 2003) e intra-área (Cang *et al.*, 2005) han sido demostrados, sería más plausible y además resultaría coherente con la idea de que la sinestesia se hereda como tendencia general y se manifiesta en un amplio abanico de fenotipos (Bargary & Mitchell, 2008).

Al año siguiente, un estudio genómico completo sobre una muestra de 46 familias (N = 196) en las que varios sujetos presentaban sinestesia sonido-color (Asher *et al.*, 2009), obtuvo resultados en diferentes cromosomas (2q24, 5q33, 6p12, 12p12), proporcionando evidencia empírica coherente con la idea de la existencia de variaciones genéticas relacionadas con la conectividad cortical. Los investigadores detectaron variaciones en el cromosoma 2, en el que el gen *TBR1* juega un papel determinante para la organización laminar del córtex, regulando la actividad de otros genes como la reelina (*RELN*), una proteína fundamental para los procesos de migración y posicionamiento neuronal. Asimismo, observaron variaciones en el gen *SCN1A*, que codifica la subunidad alfa1 de los canales de sodio neuronales y regula la actividad eléctrica de las células nerviosas. Con respecto al cromosoma 5, estos autores hallaron variaciones en la región DPYSL3, implicada en la plasticidad neuronal, el crecimiento axonal y la diferenciación neuronal. Las regiones correspondientes al cromosoma 6 son de gran importancia por su papel en la migración neuronal y en la apoptosis. Los hallazgos en relación a estos genes ayudaban a validar las teorías de la apoptosis incompleta como causa del exceso de conectividad neuronal (Ramachandran & Hubbard, 2001; Bargary

& Mitchell, 2008). Respecto al cromosoma 12, uno de sus genes participa en la codificación de los receptores NMDA, que son fundamentales para la consolidación del aprendizaje y la memoria, procesos relevantes en el desarrollo de asociaciones sinestésicas. Esta investigación (Asher *et al.*, 2009) sugería que la sinestesia, al menos la modalidad estudiada (sonido-color), es un fenómeno oligogénico sujeto a múltiples modos de herencia y localizado de manera heterogénea, sin descartar la posibilidad de que en algunas familias se den patrones de herencia mendeliana, tal y como proponen otros autores (Barnett *et al.*, 2008a).

Más recientemente, Thomson y sus colaboradores (2011) estudiaron la base genética de lo que denominaron secuencias coloreadas; es decir, las sinestesias de color producidas por las letras, los números, los días de la semana y los meses. Los datos obtenidos tras el análisis de cinco familias mostraron que este tipo de sinestesia se relacionaba con un gen de la región 23 Mb del brazo largo del cromosoma 16 (16q12.2-23.1). Sin embargo, sólo dos de las familias estudiadas mostraron este patrón, lo que hacía patente —una vez más— la existencia de heterogeneidad genética. En 2013, surgió la hipótesis sobre el sistema inmune (Carmichael & Simner, 2013) que postula la implicación de genes relacionados con dicho sistema, los cuales tienen una doble función (inmunidad y conectividad del sistema nervioso central). Esta hipótesis genética está en consonancia con las teorías de la conectividad cortical y además podría ayudar a la comprensión de la relación existente entre las sinestesias congénitas y las sinestesias adquiridas tras daño cerebral.

Los hallazgos genéticos han generado hipótesis sobre la causa de la aparición de un “gen sinestésico”. Algunos investigadores (Brang & Ramachandran, 2011) creen que la conservación de este rasgo podría deberse a la selección natural, ya que, como se ha mencionado anteriormente, parece proporcionar ventajas adaptativas como potenciar la memoria (Ramachandran & Hubbard, 2001b; Smilek *et al.*, 2002a; Yaro & Ward, 2007; Pritchard *et al.*, 2013) y la agudeza perceptiva (Brang *et al.*, 2012; Banissy *et al.*, 2013). La evidencia empírica disponible en la actualidad resulta insuficiente para posicionarse en este debate. Esta cuestión se abordará nuevamente en el Capítulo V (*Sinestesia ¿cuestión evolutiva?* — Pág. 152), teniendo en cuenta los resultados de las investigaciones realizadas en esta tesis doctoral (Capítulos II, III y IV).

En conclusión, la base genética de la sinestesia resulta mucho más compleja de lo que se pensó inicialmente. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que los genes implicados se relacionan con los mecanismos de conectividad cortical y que la sinestesia es un fenómeno oligogénico sujeto a múltiples modos de herencia. Sin embargo, estos resultados se basan en el análisis de dos modalidades concretas de sinestesia, siendo difícil su extrapolación a otras modalidades del fenómeno. En el futuro, será necesario investigar muestras más amplias y tener en cuenta diferentes modalidades, así como atender a las interacciones epiestáticas (gen-gen) y a las interacciones gen-entorno, para poder comprender los determinantes genéticos del fenómeno de la sinestesia.



### **1.3. HIPÓTESIS EXPLICATIVAS SOBRE EL FENÓMENO DE LA SINESTESIA**

Aunque los mecanismos exactos que subyacen al fenómeno de la sinestesia no han sido dilucidados todavía, el conocimiento fenomenológico y neurobiológico de la experiencia sinestésica ha dado lugar a diversas hipótesis explicativas. En este apartado se presentan los diferentes modelos propuestos, en dos secciones. En la primera se describen los modelos asociativos/psicológicos y en la segunda los modelos neurobiológicos que se subdividen en modelos funcionales, modelos estructurales y modelos integradores.

#### **1.3.1. Modelos psicológicos/asociativos**

Los primeros modelos explicativos de la sinestesia se formularon hace más de un siglo. Estos modelos eran psicológicos, y consideraban que las asociaciones entre el inductor y el concurrente se producían de manera inconsciente para facilitar el proceso de aprendizaje del material ortográfico y la lectura (Galton, 1880). Algunos investigadores propusieron hipótesis acerca de los mecanismos implicados en la creación de dichas asociaciones. Por ejemplo, para Flournoy (1893), la sinestesia es el resultado de la confluencia de tres mecanismos asociativos: la asociación afectiva, la privilegiada y la habitual. Tal y como expone en su libro, la asociación afectiva sería la más relevante, ya que todo proceso perceptivo está acompañado de una reacción emocional, resultado de las múltiples reacciones orgánicas de nuestro cuerpo. Así, dos realidades absolutamente heterogéneas, como una palabra y un color, pueden compartir un trasfondo emocional; es decir, pueden haber sido percibidas en estados orgánicos similares y por tanto poseer lo que el autor denomina un *coeficiente afectivo* idéntico. Flournoy afirma que, aunque este tipo de coeficiente es poco prominente en los sentidos como la vista o el oído, se han observado reacciones fisiológicas que demuestran su existencia. Asimismo, el autor considera que este planteamiento está justificado por el hecho de que las sinestesias se ven modificadas (exageradas o disminuidas) en momentos de carga emocional o fatiga. La teoría del tono emocional será posteriormente defendida por Calkins (1895), pero no volverá a cobrar fuerza en el ámbito científico hasta un siglo después. Más adelante, se tratarán los aspectos



neurobiológicos de las teorías asociativas basadas en la emoción (Capítulo I – *Modelos funcionales* – Pág. 55; Capítulos III y IV).

Los modelos más modernos coinciden en que las teorías asociativas *per se*, no son suficientes para explicar la sinestesia (Marks & Odgaard, 2005). Sin embargo, recientemente, a la luz de las actualizaciones de la teoría del aprendizaje, se ha reivindicado su potencial explicativo (Yon & Press, 2014). Tal y como describen estos autores, las principales objeciones a los modelos asociativos se han centrado en tres grandes problemas. El primero de ellos tiene que ver con el hecho de que las asociaciones sinestésicas (por ejemplo, el 8 es morado-grisáceo) no reflejan las condiciones ambientales. Según los detractores de los modelos asociativos, si las asociaciones sinestésicas tuvieran su origen en la experiencia sensorial que dio lugar al aprendizaje de la lectura, deberían reflejar aquellas asociaciones que aparecen con mayor probabilidad en nuestro mundo cotidiano (por ejemplo, las letras y los números aparecen casi siempre en tinta negra). Sin embargo, se ha demostrado que las asociaciones sinestésicas son muy peculiares y no reflejan regularidades ambientales (Deroy & Spence, 2013b). Por su parte, Yon y Press (2014) argumentan que las asociaciones sinestésicas de algunas personas tienen un condicionante experiencial (Simner *et al.*, 2005; Witthoft & Winawer, 2006; pero ver Rich *et al.*, 2005) y que por tanto es pronto para descartar por completo esta posibilidad.

El segundo problema planteado acerca de los modelos asociativos se relaciona con la consistencia de las experiencias sinestésicas: de acuerdo con lo expuesto en el primer problema, si la experiencia hubiera determinado el aprendizaje de las asociaciones sinestésicas, es lógico pensar que también habría ayudado a revertirlo, ya que la experiencia repetitiva de las asociaciones presentes en el entorno actuaría como guía para crear una nueva asociación más acorde con la realidad (Gray *et al.*, 2006). Dado que las peculiares asociaciones sinestésicas se mantienen estables en el tiempo, su consistencia y su resistencia a ser moduladas por nuevos aprendizajes se consideran evidencia empírica en contra de la teoría asociativa (Simner & Bain, 2013; Meier *et al.*, 2014). Desde el punto de vista de las modernas teorías del aprendizaje, la consistencia no es incompatible con un modelo asociativo de adquisición y dichas teorías en ningún caso predicen la extinción de asociaciones que se produjeron en un momento crítico del aprendizaje (Yon & Press, 2014).

El tercer y último argumento en contra de los modelos asociativos proviene del hecho de que la sinestesia no puede ser creada mediante procesos de aprendizaje asociativo en personas neurotípicas (para una revisión sobre esta cuestión ver Rothen & Meier, 2014 y Bor *et al.*, 2014). Como ya se ha mencionado, si bien algunos estudios han demostrado que se pueden obtener efectos conductuales (por ejemplo, el citado efecto *Stroop Sinestésico*: Colizoli *et al.*, 2012) mediante entrenamiento asociativo, la fenomenología característica de la sinestesia no puede ser adquirida en su totalidad mediante este tipo de aprendizaje (Ward, 2013; pero ver Bor *et al.*, 2014). Por su parte, Yon y Press (2014) consideran que las diferencias fenomenológicas no son suficientes para descartar que ambos fenómenos posean mecanismos similares. Desde su punto de vista, es necesario realizar más experimentos en los que los sujetos neurotípicos se vean expuestos a las asociaciones durante períodos de tiempo más largos (Rothen *et al.*, 2011; Bor *et al.*, 2014). Asimismo, Yon y Press (2014) proponen que las diferencias fenomenológicas podrían deberse a una predisposición de los sinestésicos para aprender asociaciones de una manera más rápida y eficaz.

Un grupo de investigación canadiense se suma a la defensa de los modelos asociativos. Watson y sus colaboradores (2014) proponen que todos los inductores de sinestesia poseen un componente de aprendizaje. Desde su perspectiva, incluso los inductores puramente sensoriales (por ejemplo el olor) han sido experimentados y categorizados según nuestro conocimiento conceptual del mundo; por ello, poseen un componente aprendido que podría ser la clave de la creación y la perdurabilidad en el tiempo de las asociaciones sinestésicas. Asimismo, un estudio reciente demostró que las asociaciones grafema-color de un grupo de 11 sinestésicos tenían su origen en juguetes de la infancia (Witthoft & Winawer, 2013). Este estudio constituyó la primera evidencia experimental que justifica empíricamente los modelos asociativos. Más tarde, en ese mismo año, un nuevo trabajo realizado en Japón aportaba nuevos datos en favor de las teorías asociativas (Asano & Yokosawa, 2013).

### **1.3.2. Modelos neurobiológicos**

Como señala Hupé (2012), ya en el siglo XIX se asumía la existencia de una base biológica de la sinestesia. A pesar de que en aquel momento no existían las herramientas metodológicas necesarias para investigar esta cuestión, aquellas ideas

serían la semilla para los modelos más modernos y más influyentes. Para comprender estas hipótesis, es necesario conocer el principio de especificidad sensorial según el cual los sistemas sensoriales son independientes y poseen mecanismos neurales específicos. Las áreas corticales especializadas en cada uno de dichos sistemas fragmentan la información sensorial en sus diferentes atributos. Esta información será procesada por separado y reunificada en estadios posteriores del procesamiento sensorial hasta llegar a las áreas de asociación y las áreas de integración multisensorial. El flujo de la información hacia delante/arriba (del inglés *feedforward/bottom-up*) y hacia atrás/abajo (del inglés *feedback/top-down*), así como las conexiones horizontales –generalmente, de carácter inhibitorio– nos permiten percibir la realidad de forma consciente y unificada, integrando la información que recibimos en el presente con nuestro conocimiento previo del mundo (memoria/pasado) y nuestra capacidad de acción sobre él (futuro). Esta concepción de la organización cortical cerebral es modular y jerárquica y a partir de ella se formularon los primeros modelos neurobiológicos de la sinestesia.

En 1995, Harrison y Baron-Cohen propusieron que la sinestesia suponía una ruptura de la modularidad propia de los sistemas sensoriales. Esta idea estaba en consonancia con la propuesta biológica conocida como Teoría del Fallo en la Diferenciación (del inglés *Failed Differentiation Theory*), según la cual las conexiones entre los sistemas visual y auditivo, presentes en todos los neonatos, habrían permanecido en las personas sinestésicas debido a un fallo en el proceso de apoptosis neuronal (Maurer & Mondloch, 2005). Esta hipótesis neonatal<sup>16</sup>, concordaba con la idea de que la sinestesia era más común entre los niños (Simner *et al.*, 2009; Hupé, 2012) y suponía la existencia de diferencias estructurales en el cerebro sinestésico. Sin embargo, los medios técnicos disponibles en aquel momento no estaban aún preparados para comprobar la veracidad de este planteamiento.

Ya en el siglo XXI, las nuevas herramientas metodológicas proporcionaron datos empíricos que influyeron sobre los modelos explicativos de la sinestesia. La comunidad científica había asimilado la idea de que toda experiencia sensorial consciente tiene su base neural en las áreas sensoriales, independientemente de si dicha experiencia está

---

<sup>16</sup> Recientemente, se ha observado que la presencia de ciertas formas visuales influye sobre la elección de colores en los bebés de 2 y 3 meses pero no en los de 8, evidencia que se ha interpretado en favor de la teoría neonatal de la sinestesia (Wagner & Dobkins, 2011).

producida por un objeto real (percepción natural), la imaginación, o estados alterados de conciencia (alucinaciones) (Grossenbacher & Lovelace, 2001). Por ello, los nuevos modelos consideraron que la sinestesia debía estar necesariamente relacionada con los mecanismos neurales propios del proceso perceptivo implicado en su aparición. Así, por ejemplo, la sinestesia grafema-color sería el resultado de la activación conjunta de diferentes áreas visuales, concretamente de aquellas áreas especializadas en la percepción de las letras (área de la forma visual de las palabras, del inglés *visual word form area* o VWFA)<sup>17</sup> y el color (hV4).

Teniendo en cuenta esta perspectiva, en la actualidad, varios modelos asumen que la sinestesia es el resultado de procesos inusuales de comunicación entre diferentes regiones del cerebro (Simner, 2012). Sin embargo, los modelos explicativos difieren en dos aspectos fundamentales: 1) la naturaleza directa o indirecta (mediada por otras regiones cerebrales) de dichos procesos de comunicación y 2) la existencia de diferencias estructurales (conexiones adicionales) y/o funcionales (desinhibición de conexiones) en las áreas implicadas en la sinestesia (Bargary & Mitchell, 2008).

### ***1.3.2.1. Modelos funcionales***

A pesar de que la mayoría de los modelos neurobiológicos han considerado que las diferencias de activación debían encontrarse en el córtex cerebral –dada la naturaleza consciente de los inductores y concurrentes sinestésicos– uno de los primeros modelos funcionales centró su mirada en las áreas subcorticales del cerebro. Cytowic (1993), propuso que la sinestesia sucedía como resultado de una depresión de la actividad cortical mediada por la activación exacerbada de diversas estructuras límbicas. Esta teoría concordaba con la propuesta formulada por Flournoy en 1893 acerca del coeficiente afectivo y recibió el apoyo de otros investigadores (Sinke *et al.*, 2012; Emrich *et al.*, 2004; Shanon, 2003; Ramchandran & Hubbard, 2003), dado su potencial para explicar el componente emocional de la sinestesia<sup>18</sup>. Ya en 1995, Harrison y Baron-Cohen hicieron notar que la participación límbica no suponía necesariamente la implicación de áreas subcorticales, ya que el sistema límbico incluye áreas

---

<sup>17</sup> La existencia de un área especializada para este tipo de material, es aún motivo de debate (Price & Devlin, 2003; Price *et al.*, 2003; Vogel *et al.*, 2014).

<sup>18</sup> Existe en la actualidad evidencia empírica que valida, al menos parcialmente, el modelo límbico (Capítulos III y IV).

pertenecientes al córtex cerebral (por ejemplo, el giro cingulado o el hipocampo). En 2002, Cytowic actualizó su propuesta incorporando los presupuestos del modelo que se describe a continuación.

El Modelo de Retroalimentación Desinhibida (del inglés *Disinhibited Feedback Model*: Grossenbacher & Lovelace, 2001) propone que la sinestesia está causada por la desinhibición funcional de las conexiones existentes entre diferentes áreas sensoriales. Según este modelo, existen dos vías de activación neural –la del inductor y la del concurrente– ambas relacionadas con el proceso sensorial al que hacen referencia. Los autores llaman inducción sinestésica (del inglés *synesthetic induction*) al proceso de comunicación entre estas dos vías, y consideran que dicha comunicación sucede en estadios superiores del procesamiento. Concretamente, proponen que la activación hacia delante de la vía del inductor (área visual de los grafemas) llega al nivel de la representación (surco temporal superior) y, desde ahí, mediante conexiones hacia atrás, activa la vía del concurrente (hV4). En resumen, este modelo considera que no es necesario postular la existencia de diferencias anatómicas entre sinestésicos y neurotípicos, ya que las diferencias funcionales son suficientes para explicar la integración del inductor y el concurrente. Asimismo, afirma que dicha integración se da de manera indirecta, mediante la implicación de regiones de orden superior. Según Cytowic (2002), el complejo hipocampal-entorrinal podría desempeñar esa función integradora, quedando así incluido en el modelo el carácter emocional de la experiencia sinestésica.

En consonancia con el Modelo de Retroalimentación Desinhibida, se enuncia el Modelo de Retroalimentación en Bucle (del inglés *Reentrant Processing Model*: Smilek *et al.*, 2001). Según este modelo, la información de color (sinestésico) influye en la percepción de los grafemas mediante vías de reentrada en el sistema visual. Concretamente, en la sinestesia grafema-color, cuando las líneas que componen la letra están siendo procesadas en el córtex visual y el giro fusiforme posterior, la información llegaría a la zona anterior del giro fusiforme donde tiene lugar el análisis del significado. Antes de que éste sea completado, dicha región, a través de conexiones de arriba-abajo se comunicaría con el área del color, activando la representación del mismo. Y el color, mediante conexiones hacia delante reforzaría el análisis del significado. Este modelo, es también funcional e indirecto; sin embargo, a diferencia del anterior, considera que

todas las regiones implicadas se encuentran en la parte inferior del lóbulo temporal, es decir, que la integración funcional se produce de manera local. La fortaleza de esta teoría reside en su capacidad para explicar el efecto de la modulación *top-down* sobre la percepción sinestésica, que ha sido evidenciada por la influencia que el contexto ejerce sobre el color asociado a un estímulo visual y mediante investigaciones con estímulos ambiguos (por ejemplo, con las llamadas *Navon-type figures*: Navon, 1977) (Palmeri *et al.*, 2002; Myles *et al.*, 2003; Blake *et al.*, 2005; Hubbard *et al.*, 2005).

Ward y su equipo se suman a este planteamiento, al concluir –a partir de su estudio acerca de la variabilidad y fenomenología de la sinestesia grafema-color– que los colores sinestésicos aparecen antes de que el procesamiento del inductor haya sido completado (Ward *et al.*, 2007). Sin embargo, señalan que la adecuación del color al grafema no está garantizada hasta que el grafema ha sido identificado y que por tanto para que el percepto grafema-color se unifique en un mismo marco espacial se requieren mecanismos atencionales. La existencia de este requisito, sugiere la implicación de regiones como el lóbulo parietal, idea que, como hemos visto, posee una sólida justificación experimental.

Los defensores de una teoría funcional pura se apoyan fundamentalmente en dos argumentos. El primero de ellos hace referencia al hecho de que las asociaciones sinestésicas se parecen en su naturaleza, a las ya mencionadas relaciones intermodales que se pueden observar también en personas neurotípicas (por ejemplo, la relación entre sonidos graves y colores oscuros: Hubbard, 1996). Esta idea ha llevado a algunos autores a proponer que la sinestesia es simplemente una versión más explícita y concreta de dichas asociaciones (Marks, 1975; Ward *et al.*, 2006; Cohen Kadosh *et al.*, 2007; Bien *et al.*, 2012). Alternativamente, se cree que las asociaciones intermodales modulan la experiencia sinestésica, pero son cualitativamente diferentes (Barnett *et al.*, 2008a). El segundo argumento en favor de los modelos funcionales proviene de la evidencia empírica de que algunos alucinógenos producen experiencias de tipo sinestésico (Brang & Ramachandran, 2008). Sin embargo, estas experiencias son bastante infrecuentes y –como ya se ha señalado– difieren de las sinestesias congénitas en sus características (Sinke *et al.*, 2012; Brogaard, 2013a), ya que los alucinógenos afectan de manera global a la percepción, a la fisiología, al estado de ánimo y a diversos procesos cognitivos (Nichols, 2004).

### 1.3.2.2. Modelos estructurales

El modelo de mayor impacto, conocido como Modelo de Activación Cruzada (del inglés *Cross-Activation Theory*: Ramachandran & Hubbard, 2001a; b), fue formulado a partir del análisis de la sinestesia grafema-color y considera que la comunicación entre las áreas implicadas en la sinestesia es directa y estructural. Este modelo recuperaba la propuesta ya mencionada que hacía referencia a la ruptura de la modularidad (intermodal) propia de los sistemas sensoriales (Harrison & Baron-Cohen, 1995) y la aplicaba al caso de la sinestesia grafema-color, afirmando que dicha ruptura podía producirse también de manera local (intramodal), en las áreas visuales. Asimismo, esta propuesta concordaba con la teoría neonatal formulada por Maurer (1997), según la cual la sinestesia es una forma de percepción temprana y ontogenéticamente primitiva. Dando un paso más en esta línea, el Modelo de Activación Cruzada propuso una localización concreta de las diferencias estructurales: el giro fusiforme, donde se encuentran las regiones visuales especializadas tanto en el procesamiento de letras y palabras, como en el procesamiento del color. En resumen, este modelo asumía que: a) la activación cruzada se produciría entre regiones altamente conectadas y probablemente situadas de manera adyacente; b) un determinante genético produciría un fallo en el proceso de apoptosis que permitiría que las conexiones anatómicas perdurasen y dieran lugar a experiencias sinestésicas; c) la activación entre las áreas responsables del inductor y el concurrente se produciría de forma directa, sin la intervención de regiones intermediarias.

En 2011, los autores del Modelo de Activación Cruzada revisaron su propuesta teniendo en cuenta otros planteamientos, así como los datos neurocientíficos publicados en los diez años transcurridos desde entonces y lo renombraron Modelo de Afinación Cruzada en Cascada (del inglés *Cascaded Cross-Tuning Model*: Hubbard *et al.*, 2011). Ya en 2007, se había producido una primera actualización que convertía la teoría de la activación cruzada en un modelo de dos niveles (del inglés *Two-Stage Model*: Hubbard, 2007a; b). En esta nueva versión se conservaban los presupuestos originales pero se aceptaba la idea de que el lóbulo parietal participaba de manera activa para favorecer la integración del inductor y el concurrente, tal y como sucede en los procesos de *binding* no sinestésico. Sin embargo, el reconocimiento de la participación del lóbulo parietal no supuso una modificación de los presupuestos estructurales del modelo, que seguía

considerándose local y directo en el primer nivel. Posteriormente, se realizó la modificación que dio lugar a la versión actual del modelo y que incorporaba las nuevas teorías sobre el procesamiento de grafemas (para una revisión sobre este tema ver Grainger *et al.*, 2008). De acuerdo con los datos obtenidos mediante MEG, descritos en la sección *Los estudios funcionales: ¿Cuándo?* (Capítulo I – Pág. 40), se propuso que la activación de las regiones de color no dependía directamente de la activación de las áreas responsables de los grafemas, sino de las áreas que participan en el análisis de sus componentes. Por ejemplo, al percibir la letra D, formada por una barra vertical y un semicírculo, el procesamiento de estas características activaría –en paralelo– la representación de varios grafemas que concuerdan con algunas de ellas (O,Q,D,B...), y los diferentes colores asociados a cada uno en hV4. Una vez afinada la actividad neuronal que permite identificar el grafema en sí, la experiencia de color asociada a ese grafema quedaría también afinada; es decir, se produciría un ajuste como resultado de la actividad conjunta de las diferentes características, modulada por la información relacionada con la identificación de los grafemas (modulación de arriba-abajo). Esta actualización nos recuerda al Modelo de Retroalimentación en Bucle, dada la importancia de la activación parcial de hV4 que sólo se ajusta una vez reconocida la identidad del grafema. Sin embargo, ambos modelos siguen diferenciándose en un aspecto crucial: la naturaleza funcional vs. estructural de la activación cruzada. El Modelo de Afinación Cruzada en Cascada permite explicar no sólo la sinestesia grafema-color, sino otras modalidades del fenómeno (Hubbard *et al.*, 2011).

### ***1.3.2.3. Modelos integradores***

A pesar de la multiplicidad de enfoques, parece existir actualmente una tendencia a considerar la integración multisensorial como mecanismo responsable de –o al menos implicado en– la sinestesia. El Modelo de *Hyperbinding* (Robertson, 2003; Esterman *et al.*, 2006; Sagiv *et al.*, 2006a) propone que el proceso de integración que subyace a la percepción normal (*binding*) podría ser también el responsable de la experiencia sinestésica. El término *Hyperbinding*, hace referencia al fenómeno por el cual se produce una integración sensorial multidimensional en la que atributos no presentes en el estímulo externo son añadidos a la experiencia perceptiva como propios del mismo. Esta teoría podría dar cuenta de los hallazgos neuroanatómicos sin descartar la dinámica funcional postulada por otros modelos. Como se ha descrito anteriormente,



existe una sólida base experimental que justifica este planteamiento y por ello esta idea ha sido incorporada a la práctica totalidad de los modelos neurobiológicos.

Además, en la actualidad, existe una tendencia a considerar los aspectos funcionales y estructurales de forma complementaria, ya que algunos investigadores consideran que las variaciones anatómicas y funcionales están directamente relacionadas y no son excluyentes. Por ejemplo, Cohen Kadosh y Walsh (2008) proponen que la existencia de variaciones genéticas podría dar lugar a procesos inusuales de desinhibición que producirían las experiencias sinestésicas; con el tiempo, la repetición funcional de este acontecimiento neuronal se traduciría en un cambio neuroanatómico concreto. Es decir, las variaciones funcionales, mediante mecanismos hebbianos (Hebb, 1949) cristalizarían en variaciones estructurales. Desde su punto de vista, la evidencia empírica justifica este planteamiento: ellos mismo realizaron un estudio en el que mediante sugestión posthipnótica generaron experiencias de sinestesia grafema-color en personas neurotípicas (Cohen Kadosh *et al.*, 2009), confirmando que las experiencias sinestésicas pueden tener lugar sin que existan conexiones estructurales anómalas. Según su modelo, la repetición de este tipo de sugestión y con ello la experiencia repetitiva de sinestesia, podría dar lugar a cambios estructurales. Igualmente, otros autores han considerado que las diferencias estructurales podrían ser una consecuencia y no la causa de la experiencia sinestésica (Jäncke *et al.*, 2009; Weiss & Fink, 2009).

Desde una perspectiva neurodinámica del funcionamiento cerebral se ha propuesto en Rusia un modelo alternativo de la experiencia sinestésica, conocido en un principio como Efecto Tornado (Sidoroff-Dorso, 2009) y más adelante como Modelo de Superveniencia Oscilatoria en Resonancia (del inglés *Oscillatory Resonance Supervenience Model* u ORS: Sidoroff-Dorso, 2012). Este modelo propone que la sinestesia es un fenómeno de sincronización cerebral a gran escala. Esta sincronización exagerada se concreta en una disrritmia tálamo-cortical lateralizada, la cual ha sido previamente relacionada con diversas alteraciones de la función cognitiva (Llinas *et al.*, 1999). Desde esta perspectiva, no existiría una comunicación directa entre diferentes áreas corticales a través de conexiones estructurales o funcionales, sino interacciones reciprocas entre diferentes redes neurales que no han de encontrarse necesariamente en el córtex cerebral. El punto fuerte de esta teoría reside en que permite explicar el hecho

de que los sinestésicos no sean conscientes de que sus percepciones son inusuales. Si se concibe la sinestesia como resultado de un proceso de sincronización a gran escala, existe un solapamiento de actividad que puede darse en mayor o menor grado. Si ese solapamiento (sincronía de fase) no es suficiente como para producir un efecto negativo (efecto desadaptativo), será irrelevante para el organismo, y por tanto no será procesado como significativo. Este modelo, que fue presentado en el III Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte celebrado en España en 2009 (Sidoroff-Dorso, 2009), ha recibido poca atención por parte de la comunidad científica, ya que no define con claridad sus presupuestos neurobiológicos. Asimismo, la evidencia empírica obtenida con EEG no permite confirmar su hipótesis central, ya que no existe una sincronización a gran escala durante las experiencias sinestésicas (Volberg *et al.*, 2013). No obstante, el Modelo de Superveniencia Oscilatoria en Resonancia estimuló la reflexión acerca de la relación entre los aspectos fenomenológicos y la investigación neurocientífica y llamó la atención sobre la importancia de las estructuras subcorticales (por ejemplo, el tálamo), que, como se describe más adelante (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III), presentan variaciones estructurales en el cerebro sinestésico.

En el año 2012 se publicó en Francia un artículo que proponía una teoría sobre la sinestesia grafema-color, a medio camino entre los modelos asociativos de la sinestesia y las teorías evolutivas. La Teoría del Palimpsesto Neuronal (Hupé, 2012) propone desligarse de la concepción modular de la organización cerebral, ya que la especificidad de las áreas dedicadas al procesamiento del color y al procesamiento de letras no ha sido aún confirmada (Hupé *et al.*, 2012). Desde el marco teórico del reciclaje cultural de los mapas corticales (Dehaene & Cohen, 2007), considera el córtex visual como un palimpsesto, es decir, como un manuscrito antiguo que conserva las huellas de una escritura anterior borrada artificialmente. Según describe, algunos individuos habrían desarrollado una organización funcional peculiar, en la cual las áreas que originalmente se dedicaban al procesamiento del color se habrían reclutado para dedicarse al procesamiento de las letras. Esto explicaría por qué, a medida que los individuos han alcanzado el dominio de la lectura, las asociaciones de color han quedado grabadas de forma implícita sin ser percibidas por los sinestésicos como un acontecimiento inusual. En las personas neurotípicas la maduración del córtex, y con ello la organización funcional, sería diferente, lo que justificaría la elevada variabilidad hallada en los diferentes estudios neuroanatómicos y funcionales publicados hasta la fecha. Según esta

teoría, no es necesario postular la existencia de diferencias estructurales o funcionales en localizaciones concretas, porque la organización funcional es distribuida y variable. Si esta hipótesis fuera cierta, lo cual podría ser observado mediante procedimientos de análisis de neuroimagen alternativos, como el análisis multivariado (*multi-voxel pattern analysis* o MVPA: Kleinschmidt, 2011), sería necesario estudiar el impacto de la sinestesia en los entornos educativos para adaptar los métodos de enseñanza y garantizar así su eficacia para todos los individuos (sinestésicos y neurotípicos) (Hupé, 2012).

Un artículo publicado en 2014 reflexiona sobre la presencia perceptiva (del inglés *perceptual presence*) de la sinestesia y propone la Teoría del Procesamiento Predictivo de las Contingencias Sensoriomotrices (del inglés *Predictive Processing Theory of Sensorimotor Contingencies* o PPSMC: Seth, 2014). Esta propuesta integra la teoría del procesamiento predictivo –que considera que la percepción tiene lugar debido a la inferencia probabilística acerca de las causas de las señales sensoriales– con las teorías sensoriomotrices, que entienden la percepción como el resultado del dominio de las contingencias sensoriomotrices asociadas a los “objetos”. Según el autor, la presencia perceptiva –o lo que es lo mismo, el reconocimiento de que un objeto pertenece al mundo real, existe– depende de la riqueza de las contingencias sensoriomotrices codificadas en nuestros modelos generativos probabilísticos. Por ejemplo, la percepción natural depende de una información rica en contrafactuales y por ello posee presencia perceptiva. Por el contrario, los concurrentes sinestésicos, al depender de modelos generativos pobres en contrafactuales, carecen de presencia perceptiva.

Este modelo que explica la sinestesia en relación a su carencia de presencia perceptiva, ha recibido el apoyo de algunos investigadores (Friston, 2014), pero ha sido cuestionado por otros (Gotts & Martin, 2014; Hohwy, 2014; Metzinger, 2014). Por ejemplo, Madary (2014) considera incorrecta la idea de que los concurrentes sinestésicos posean un repertorio contrafactual pobre, y afirma que, en el caso de la sinestesia, no existe en absoluto tal repertorio de contingencias sensoriomotrices. Por su parte, O'Regan y Degenaar (2014) y Froese (2014) consideran que es innecesario integrar la teoría del procesamiento predictivo con la teoría sensoriomotriz, ya que ésta última es suficiente para comprender las peculiaridades perceptivas de la sinestesia. Los especialistas en el ámbito de la sinestesia han analizado las propuestas de Seth en

función del conocimiento neurobiológico y fenomenológico disponible. Rouw y Ridderinkhof (2014) señalan la relevancia del PPSMC para explicar una de las cuestiones más intrigantes acerca de la sinestesia: ¿por qué los sinestésicos no confunden sus percepciones sinestésicas con sus percepciones naturales? Asimismo, van Leeuwen (2014) considera que este nuevo marco teórico resulta relevante para caracterizar la sinestesia y su relación con otros fenómenos como la imaginación o la memoria.

Dada la controversia acerca de la naturaleza perceptiva de las experiencias sinestésicas descrita en la sección *Los estudios conductuales: ¿Qué es la sinestesia?* (Capítulo I – Pág. 35), se ha propuesto la Teoría de la Mediación Conceptual que analiza el papel de la representación conceptual en la generación de las experiencias sinestésicas (Chiou & Rich, 2014). Los autores consideran que la relación entre los inductores y los concurrentes es análoga a la relación conceptual que existe entre los objetos y sus atributos perceptivos. Esta propuesta concuerda en su planteamiento teórico con el Modelo de Reactivación de la Memoria enunciado por Brogaard (2013b), quien sugiere que las experiencias sinestésicas funcionan de forma similar a la recuperación en la memoria de conceptos relacionados de forma semántica. Sin embargo, Chiou y Rich (2014) dan un paso más, al proponer localizaciones neuroanatómicas específicas para los componentes implicados en el modelo. Por un lado, el lóbulo temporal anterior funcionaría como un foco central (del inglés *hub*) que procesa el significado léxico y asocia el lexicón con la representación abstracta del color sinestésico, a un nivel conceptual. Por otro lado, el giro fusiforme y el giro lingual actuarían como irradiaciones (del inglés *spokes*), siendo responsables de la experiencia subjetiva de color sinestésico, que no tiene por qué compartir su base neural con el color físico. Por último, el lóbulo parietal posterior actuaría como mediador atencional, y sería el responsable del *binding* entre los grafemas y el color, a un nivel perceptivo.

En resumen, los modelos explicativos de la sinestesia se han multiplicado en los últimos años y se ha observado un cambio de paradigma, desde hipótesis funcionalistas y jerárquicas a otras más integradoras y dinámicas que incorporan las nuevas teorías del aprendizaje, de la percepción y de la memoria, así como los avances de la neurociencia. Todavía es pronto para determinar cual de estos modelos se ajusta más a la realidad de la sinestesia. Sin embargo, todos ellos han estimulado la creación de ingeniosos diseños

experimentales que han desafiado o avalado sus planteamientos. En los Capítulos III y IV se incluyen las publicaciones correspondientes a dos trabajos experimentales que tienen sus raíces en las teorías asociativas emocionales. En la primera de ellas se propone una actualización de esta hipótesis explicativa: el Modelo de Integración Emocional (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III) y en la segunda se presentan nuevos datos funcionales que respaldan dicho modelo (Melero *et al.*, 2014a - Capítulo IV). En el Capítulo V (*Sinestesia y emoción* – Pág. 147) se discuten las implicaciones del modelo para el estudio de la sinestesia y de la cognición en general.

## **1.4. RESUMEN INTERMEDIO**

La sinestesia es un fenómeno neurológico que aparece cuando la estimulación de una vía sensorial o cognitiva produce una experiencia asociada en una segunda vía que no ha sido estimulada directamente. Se conoce como sinestesia congénita al fenómeno de carácter no patológico que se describe en esta tesis doctoral, para diferenciarlo de las sinestesias adquiridas tras un episodio de daño cerebral, el consumo de drogas alucinógenas y medicamentos, o estados de déficit sensorial. Para llevar a cabo esta distinción, es importante atender a las características de la sinestesia congénita, en la cual las percepciones sinestésicas poseen naturaleza perceptiva, elemental y genérica, y aparecen de manera automática e involuntaria, si bien son dependientes de la atención prestada a los estímulos inductores. Asimismo, dichas percepciones son idiosincrásicas y permanecen generalmente estables en el tiempo. Aunque se ha cuestionado la idea de que la estabilidad sea una característica definitoria de la sinestesia, en la actualidad existen pruebas cuantitativas para medir este parámetro que son empleadas por la comunidad científica para la selección de participantes en las investigaciones. Otra de las características fundamentales de la sinestesia congénita es su carácter emocional. Sin embargo, este componente crucial aún no ha sido estudiado en profundidad desde el ámbito neurocientífico, lo que ha motivado las investigaciones que se describen en los Capítulos III y IV de esta tesis doctoral.

En cada experiencia sinestésica podemos diferenciar dos componentes: el estímulo que desencadena la percepción (inductor) y la sensación sinestésica en sí (concurrente). En la actualidad, el análisis de la relación existente entre diferentes tipos de inductores y de concurrentes ha permitido la identificación de más de 63 modalidades de sinestesia, que se pueden agrupar en tres subgrupos: sinestesias intramodales o unimodales, intermodales o multimodales y sinestesias conceptuales o ideaestesias. Además, los sinestésicos pueden ser clasificados en dos categorías en función del lugar donde perciben sus sinestesias (por ejemplo, un color). Los sinestésicos asociadores perciben el color en un espacio interno y los proyectores proyectan el color en el espacio real.

Aunque la prevalencia del fenómeno y de sus diferentes modalidades no se conoce con exactitud, se estima que puede darse en un 1-4% de la población adulta. El fenómeno parece ser más común entre las mujeres, pero la relación entre sexo y sinestesia aún no está clara. Para aportar nueva información sobre estas dos cuestiones, en esta tesis doctoral se ha realizado una estimación de la presencia del fenómeno en una muestra española (Capítulo II).

En la actualidad, contamos con numerosos estudios conductuales y de neuroimagen que han aportado información sobre diferentes dimensiones de la experiencia sinestésica. Por un lado, diversos estudios conductuales han revelado que los sinestésicos poseen ventajas para realizar tareas de búsqueda visual, pero que sus sinestesias no aparecen de forma preatencional. Asimismo, numerosas investigaciones han mostrado que las personas sinestésicas poseen una mayor sensibilidad relacionada con los atributos y sistemas sensoriales implicados en sus sinestesias. El efecto de congruencia o efecto *Stroop Sinestésico* que fue utilizado en un principio como prueba de la autenticidad del fenómeno, ha sido reanalizado recientemente, constatándose que no permite diferenciar las asociaciones sinestésicas de las asociaciones aprendidas por personas neurotípicas y no permite determinar si la sinestesia es un fenómeno perceptivo. El efecto de congruencia se analiza y discute en el Capítulo IV en función de los datos obtenidos mediante fMRI.

La evidencia empírica obtenida mediante técnicas que analizan el curso temporal de la sinestesia, ha constatado la existencia de variaciones funcionales en momentos tempranos del procesamiento visual. Estos datos suponen evidencia adicional en favor de la idea de que la sinestesia congénita es un fenómeno perceptivo genuino. Asimismo, existen datos empíricos que confirman la existencia de variaciones estructurales en el cerebro sinestésico. Sin embargo, los escasos trabajos neuroanatómicos realizados hasta la fecha no han permitido identificar con seguridad las regiones específicas que podrían ser la causa —o el resultado de— la sinestesia. En el Capítulo III se presentan nuevos datos anatómicos obtenidos mediante el análisis VBM de datos 3D-T1 y DTI en una muestra española. En cuanto a los estudios funcionales, diversas investigaciones han mostrado la implicación del lóbulo parietal posterior en la experiencia sinestésica. Sin embargo, la participación de las regiones visuales (por ejemplo, hV4) sigue siendo motivo de debate. Para aportar nuevos datos sobre la dinámica funcional del cerebro

sinestésico, se llevó a cabo la investigación mediante fMRI que se presenta en el Capítulo IV.

El carácter hereditario de la sinestesia es aceptado hoy en día por la comunidad científica. Los estudios realizados hasta la fecha han descartado por completo la teoría del cromosoma X y sugieren que los genes implicados se relacionan con los mecanismos de conectividad cortical y que la sinestesia es un fenómeno oligogénico sujeto a múltiples modos de herencia. Sin embargo, aún se desconocen los genes específicos que participan en su desarrollo y si la base genética de las diferentes modalidades del fenómeno es común o idiosincrásica de cada una de ellas.

Los diferentes modelos explicativos sobre la sinestesia se agrupan en modelos asociativos y neurobiológicos. Los modelos neurobiológicos se subdividen en funcionales, estructurales e integradores. En la actualidad, no está claro cual de ellos se ajusta mejor a la realidad de la experiencia sinestésica, lo que ha motivado la propuesta en esta tesis doctoral de un modelo explicativo que integra diferentes perspectivas teóricas y que, tras el análisis de la reciente evidencia empírica, contempla el componente emocional como el núcleo central para comprender qué es la sinestesia, cómo, cuando y por qué se produce (Capítulos III, IV y V).





# **PARTE II**

# **ESTUDIOS**

# **EMPÍRICOS**



## **OBJETIVO GENERAL, OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS**

El objetivo general de esta tesis doctoral consiste en estudiar la sinestesia en España, para aportar nueva evidencia empírica acerca de sus características fenomenológicas, así como sobre sus bases neuroanatómicas y cognitivas. Para conseguir este objetivo, se han llevado a cabo tres trabajos de investigación. A continuación se detallan los objetivos específicos y las hipótesis correspondientes a cada uno de ellos.

### **1. ESTUDIO 1 - ¿Colores, sabores, números?: la sinestesia en una muestra española (Capítulo II).**

Su objetivo es investigar la presencia de sinestesia en una muestra española y conocer la frecuencia relativa de sus diferentes modalidades (unimodales, multimodales y conceptuales).

- a. Hipótesis I. La inclusión en el cuestionario de preguntas que hacen referencia a las sinestias conceptuales resultará en la identificación de un porcentaje más elevado de sinestésicos que en las estimaciones que sólo hayan incluido las sinestias unimodales y multimodales (1-4%).
- b. Hipótesis II. La variable sinestesia será independiente de las variables sexo, edad, lateralidad manual y nivel educativo.
- c. Hipótesis III. La sinestesia grafema-color será la modalidad más común.

### **2. ESTUDIO 2 - Los sinestésicos grafema-color presentan variaciones en su cerebro emocional: evidencia cortical y subcortical a partir de un análisis VBM de datos 3D y DTI (Capítulo III).**

Este estudio tiene el objetivo de analizar la anatomía del cerebro sinestésico, tanto a nivel cortical como subcortical, y explorar las bases estructurales del componente emocional de la sinestesia.

- a. Hipótesis IV. Las bases neuroanatómicas de la sinestesia se hallarán distribuidas en diversas regiones del cerebro y no se restringirán a las regiones relacionadas con la modalidad grafema-color (el giro fusiforme) o con su componente atencional y/o espacial (el surco intraparietal).
- b. Hipótesis V. Las áreas emocionales del córtex mostrarán variaciones estructurales que permitirán diferenciar el cerebro sinestésico del cerebro neurotípico. Concretamente, se espera encontrar mayor volumen de sustancia gris y blanca, y valores más elevados de FA en el córtex retrosplenial de los participantes sinestésicos (Sinestésicos > Controles)
- c. Hipótesis VI. Las diferencias entre sinestésicos y controles se encontrarán no sólo en el córtex sino también en núcleos subcorticales. Concretamente, las diferencias estructurales se situarán en el tálamo, donde se espera observar valores más elevados de FA en el grupo control (Controles > Sinestésicos)
- d. Hipótesis VII. De manera complementaria a las Hipótesis V y VI, se observarán variaciones estructurales en las áreas subcorticales que participan en el procesamiento emocional. En concreto, los ganglios basales de los participantes sinestésicos mostrarán mayor volumen de sustancia gris y blanca, y valores más elevados de FA (Sinestésicos > Controles).

### **3. ESTUDIO 3 - Sinestias acromáticas – un estudio con Resonancia Magnética Funcional (Capítulo IV).**

Su objetivo es observar la dinámica funcional de los diferentes componentes de la sinestesia grafema-color, mediante el análisis de la actividad cerebral asociada a la percepción de sinestias acromáticas y cromáticas en respuesta a letras y números.

- a. Hipótesis VIII. El grupo sinestésico y el grupo control no diferirán en los mecanismos neurales relacionados con la percepción del color físico y por tanto ambos grupos mostrarán mayor activación del giro fusiforme ante la visualización de estímulos cromáticos (Mondrians cromáticos > Mondrians acromáticos).

- b. Hipótesis IX. La base neural de la sinestesia se encontrará distribuída, incluyendo áreas sensoriales (visuales) pero también regiones relacionadas con otros componentes de la experiencia sinestésica tales como el componente emocional (ínsula).
- c. Hipótesis X. En el grupo de sinestésicos, la base neural de las sinestesias cromáticas y acromáticas será diferente (mayor activación del giro fusiforme ante la visualización de estímulos inductores de sinestesias cromáticas: sinestesias cromáticas > sinestesias acromáticas).
- d. Hipótesis XI. La base neural del efecto de congruencia variará al incluir en el análisis estímulos que producen no sólo congruencia cromática, sino también congruencia acromática. Específicamente, el conjunto de estímulos seleccionado (cromáticos, acromáticos, congruentes, incongruentes e indefinidos) y la tarea realizada por los participantes, resultará en la ausencia de marcadores neurales de incongruencia o congruencia (incongruente > congruente y congruente > incongruente).

A continuación se presentan las publicaciones correspondientes a cada uno de los objetivos específicos. Estos estudios fueron pioneros en nuestro país, ya que no existen publicaciones previas acerca de la frecuencia relativa de las diferentes modalidades de sinestesia en España ni estudios de neuroimagen sobre el fenómeno realizados con participantes españoles.



## **CAPÍTULO II**

# **¿Colores, Sabores Números?**

## **La Sinestesia en una Muestra Española**





“Es tan placentera la naturaleza y tan copiosa en sus variaciones, que entre los árboles de la misma clase no se encontraría una planta que fuera igual a otra; y no sólo en las plantas, sino en las ramas o en las hojas, o en los frutos de aquellas: no se encontrará uno que sea exactamente igual a otro.”

Leonardo da Vinci



## 2.1. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN

### ¿Colores, sabores, números?: La sinestesia en una muestra española.

**Referencia bibliográfica:** Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M. (2014b) ¿Colores, sabores, números?: La sinestesia en una muestra española. *Revista de Neurología*, en prensa.

#### **Resumen:**

*Introducción.* La sinestesia es un fenómeno neurológico caracterizado por la activación simultánea de dos sistemas (o atributos) sensoriales, uno de los cuales no ha sido estimulado directamente. Dicha activación se produce de una forma involuntaria, automática y consistente a lo largo del tiempo.

*Objetivo.* Estimar la frecuencia relativa de las diferentes modalidades de sinestesia en una muestra española.

*Sujetos y métodos.* Estudio realizado en contextos educativos (55,04%), laborales (20,54%) y digitales (24,40%) mediante el Cuestionario de Sinestesia de la Fundación Artecittá.

*Resultados.* El análisis de las respuestas de 803 participantes sugiere que un 13,95% de la muestra estudiada experimenta alguna sinestesia. El análisis de la frecuencia relativa de las diferentes modalidades muestra que la más frecuente es la que relaciona conceptos temporales con configuraciones espaciales (44,6 %). Un 33,9 % percibe colores cuando escucha sonidos y/o música, un 25,9% asocia colores a los conceptos temporales, un 20,5 % asigna género y/o personalidad a las letras y números, un 10,7 % experimenta la modalidad grafema-color y un 5,4 % siente un sabor específico en su boca al escuchar palabras.

*Conclusiones.* Los datos sugieren que la presencia de sinestesia en la muestra española estudiada es elevada y que la investigación sobre el fenómeno y sus diferentes modalidades ha de ser abordada en base al conocimiento actual sobre su variabilidad fenomenológica y sus bases genéticas y neurofisiológicas. Asimismo, los resultados obtenidos son útiles para ajustar los ítems del cuestionario y aumentar su capacidad discriminativa.

## **2.2. PUBLICACIÓN**

**¿Colores, Sabores Números?  
La Sinestesia en una Muestra Española**



# ¿Colores, sabores, números?: la sinestesia en una muestra española

Helena Melero, Ángel Peña-Melián, Marcos Ríos-Lago

**Introducción.** La sinestesia es un fenómeno neurológico caracterizado por la activación simultánea de dos sistemas (o atributos) sensoriales, uno de los cuales no ha sido estimulado directamente. Dicha activación se produce de una forma involuntaria, automática y consistente a lo largo del tiempo.

**Objetivo.** Estimar la frecuencia relativa de las diferentes modalidades de sinestesia en una muestra española.

**Sujetos y métodos.** Estudio realizado en contextos educativos (55,04%), laborales (20,54%) y digitales (24,4%) mediante el cuestionario de sinestesia de la Fundación Artecittá.

**Resultados.** El análisis de las respuestas de 803 participantes sugiere que un 13,95% de la muestra estudiada experimenta alguna sinestesia. El análisis de la frecuencia relativa de las diferentes modalidades muestra que la más frecuente es la que relaciona conceptos temporales con configuraciones espaciales (44,6%). Un 33,9% percibe colores cuando escucha sonidos o música, un 25,9% asocia colores a los conceptos temporales, un 20,5% asigna género o personalidad a las letras y números, un 10,7% experimenta la modalidad grafema-color, y un 5,4% siente un sabor específico en su boca al escuchar palabras.

**Conclusiones.** Los datos sugieren que la presencia de sinestesia en la muestra española estudiada es elevada y que la investigación sobre el fenómeno y sus diferentes modalidades ha de ser abordada basándose en el conocimiento actual sobre su variabilidad fenomenológica y sus bases genéticas y neurofisiológicas. Asimismo, los resultados obtenidos son útiles para ajustar los ítems del cuestionario y aumentar su capacidad discriminativa.

**Palabras clave.** Muestra española. Sinestesia. Sinestesias conceptuales. Sinestesias multimodales. Sinestesias unimodales.

## Introducción y objetivo

La A es roja y la E es verde. La 5.<sup>a</sup> sinfonía de Beethoven comienza con una llamada azul marino y se va diluyendo en diferentes líneas horizontales. Estas descripciones podrían ser asociaciones curiosas propias de un niño muy imaginativo o metáforas incluidas en un poema simbolista. Sin embargo, para las personas sinestésicas, entre las que encontramos al inventor Nikola Tesla [1], estas afirmaciones son parte de la vida cotidiana. La sinestesia es un fenómeno neurológico que se produce cuando la estimulación en un sentido, por ejemplo, el oído, desencadena una percepción en otro sistema sensorial que no ha sido estimulado directamente, por ejemplo, la vista [2]. Las percepciones sinestésicas aparecen de manera involuntaria y automática, son relativamente estables en el tiempo, simples y específicas, se recuerdan con facilidad, poseen relevancia emocional y son idiosincrásicas, aunque, a veces, compartidas por diferentes sinestésicos [3]. En la experiencia sinestésica podemos diferenciar dos componentes: el estímulo que desencadena la si-

nestesia o inductor (por ejemplo, la nota musical 'la'), y la sinestesia en sí o concurrente (por ejemplo, el color rosa pálido).

La realidad perceptiva del fenómeno ha sido ampliamente documentada [4-8] y ha dado lugar a estudios sobre sus bases genéticas [9,10], neuroanatómicos [11-18], conductuales [19-21] y neurofuncionales [2,22-30], así como a la aparición de diversos modelos explicativos [14,31-34]. Los estudios poblacionales realizados hasta la fecha han proporcionado datos acerca de la prevalencia del fenómeno que varían considerablemente: 0,05% [35], 0,05% [36], 4,4% [37] y 23% [38]. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias reales en la prevalencia de las poblaciones estudiadas (por ejemplo, mayor prevalencia en Irlanda), a diferencias en la metodología empleada para la recogida de datos o a una combinación de ambos factores. En este sentido, una de las variaciones metodológicas más frecuentes es la elección de las diferentes modalidades de sinestesia que se tienen en cuenta para estimar la prevalencia. En la actualidad, existen más de 60 modalidades de sinestesia clasificadas como tal [39],

Departamento de Investigación, Desarrollo y Promoción; Fundación Internacional Artecittá, FIAC; Granada (H. Melero). Departamento de Psicobiología; Facultad de Psicología; Universidad Complutense de Madrid (H. Melero). Departamento de Anatomía y Embriología Humanas; Facultad de Medicina; Universidad Complutense de Madrid (A. Peña-Melián). Departamento de Psicología Básica II; Universidad Nacional de Educación a Distancia, UNED (M. Ríos-Lago). Unidad de Daño Cerebral; Hospital Beata María Ana (M. Ríos-Lago). Fundación para el Desarrollo de Imágenes Médicas Avanzadas, DIM (M. Ríos-Lago). Madrid, España.

**Correspondencia:** Dra. Helena Melero. Departamento de Psicobiología. Universidad Complutense de Madrid. Campus de Somosaguas. E-28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid).

**Fax:** +34 913 943 189.

**E-mail:** hmelero@ucm.es

**Aceptado tras revisión externa:** 30.10.14.

**Cómo citar este artículo:** Melero H, Peña-Melián A, Ríos-Lago M. ¿Colores, sabores, números?: la sinestesia en una muestra española. Rev Neurol 2014; XX: XXX-XXX.

© 2014 Revista de Neurología



incluyendo inductores y concurrentes puramente sensoriales, como la vista, el oído, el tacto, el gusto y el olfato, pero también inductores y concurrentes conceptuales y emocionales (por ejemplo, características de personalidad). Sin embargo, todavía existe controversia acerca de la inclusión de algunas de estas modalidades dentro de la definición de sinestesia [40].

A medida que se han incluido en los cuestionarios preguntas acerca de otras modalidades (por ejemplo, aquellas que poseen inductores conceptuales), el porcentaje de sinestésicos estimado parece mayor. Asimismo, la inclusión de nuevas categorías ha permitido conocer la frecuencia relativa de las diferentes modalidades de sinestesia.

En el presente estudio, se han tenido en cuenta diferentes modalidades de sinestesia para estudiar el fenómeno en una muestra española. Estas modalidades incluyen sinestesias unimodales, en las que, por ejemplo, atributos visuales desencadenan sinestesias también visuales (sinestesia grafema-color); sinestesias multimodales, en las que, por ejemplo, atributos auditivos desencadenan percepciones visuales (sinestesia sonido-color); y sinestesias conceptuales, por ejemplo, inductores conceptuales que provocan percepciones de carácter espacial y propioceptivo (sinestesia tiempo-espacio). Nuestro objetivo es estudiar la sinestesia considerando sus diferentes modalidades, y estimar la frecuencia relativa de cada una de ellas en una muestra española.

## Sujetos y métodos

### Participantes

El método de muestreo fue incidental, aplicando el cuestionario en centros universitarios (facultades de psicología y medicina: 55,04%) y centros laborales (organización no gubernamental, hospital, refinería y compañía aérea: 20,54%). Asimismo, se distribuyó el cuestionario a través de Internet (24,4%). De esta forma se obtuvieron participantes de diferentes edades, lateralidad manual, sexo y características socioeconómicas. En total, se contó con la participación de 803 personas (570 mujeres y 211 hombres, 22 no declarados). La edad media del grupo total fue de  $28,7 \pm 12,954$  años (rango: 15-82 años; 32 no declarados), y la moda, 18 años. El 85,3% de los participantes son diestros. Respecto al nivel de estudios, el 1,6% ha realizado educación primaria, el 6,5%, educación secundaria, y el 89,7%, estudios superiores.

Como se puede observar, el sujeto representativo sería una chica diestra de 18 años que cursa estudios superiores. Dado el amplio rango de edades y la elevada acumulación entre 18 y 25 años frente a la población más mayor, esta variable fue recodificada en tres categorías, de la siguiente manera: el grupo G1, formado por 259 sujetos (32,3%) con edad  $\leq 20$  años; el grupo G2, formado por 277 (34,5%) sujetos con edades comprendidas entre los 20 y los 30 años; y el grupo G3, constituido por 235 sujetos (29,3%) con edad  $\geq 30$  años.

### Cuestionario de sinestesia

Para estudiar la sinestesia en este grupo, se utilizó el cuestionario de sinestesia de la Fundación Artécittà [41]. Este cuestionario consta de 11 ítems de respuesta cerrada en relación con la frecuencia con la que se experimentan ciertas sensaciones multisensoriales (nunca, rara vez, a menudo o siempre), y sólo en uno de ellos, el número 7, se pide además una respuesta abierta. Los primeros seis ítems se refieren a diversos tipos de sinestesia: grafema-color, personificación de grafemas, concepto temporal-color, concepto temporal-configuración espacial, sonido-color y palabra-sabor. En el ítem número 7 se pregunta a los participantes si experimentan alguna sensación inusual que podrían describir como mezcla de sentidos, y se les invita a que especifiquen su naturaleza y determinen la frecuencia. Los cuatro últimos ítems hacen referencia a la percepción que el sujeto tiene sobre sus habilidades de memoria, verbales, de creatividad y matemáticas, pudiendo elegir entre las opciones pobre, regular, buena o excelente. El cuestionario termina con una invitación a que los participantes proporcionen sus datos personales: nombre, edad, sexo, lateralidad manual, nivel educativo, teléfono y correo electrónico.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v. 12.0.1. En primer lugar, se calculó el porcentaje de sujetos que experimentaba sinestesia, es decir, el porcentaje de participantes que se identificaba con, al menos, una de las modalidades de sinestesia propuestas en el cuestionario. Para conocer la relación entre la variable sinestesia y las variables edad, sexo, lateralidad y nivel de estudios, se utilizó el estadístico  $\chi^2$  de Pearson. Se analizaron, además, los porcentajes específicos de las diferentes modalidades de sinestesia, mediante el cálculo de las frecuencias relativas de cada una de ellas.

## Resultados

Para conocer el porcentaje de sinestésicos presentes en el grupo estudiado, se consideraron sólo aquellas personas que respondieron 'siempre' en alguna de las preguntas mencionadas. Según este análisis, 112 personas de las 803 participantes –es decir, un 13,95%– se identificó con alguna de las descripciones sinestésicas propuestas en el cuestionario. El análisis de la frecuencia relativa de los diferentes tipos de sinestesia entre los 112 participantes sinestésicos identificados mostró que la sinestesia más frecuente es aquella que permite a los sujetos visualizar conceptos temporales con una configuración espacial determinada (44,6%). Después, en orden decreciente, encontraríamos la sinestesia sonido-color (33,9%), tiempo-color (25,9%), personificación de grafemas (20,5%), grafema-color (10,7%) y palabra-sabor (5,4%).

Para comprender la relación entre la variable sinestesia y otras variables relevantes (edad, sexo, lateralidad y nivel de estudios), se utilizó el estadístico  $\chi^2$  de Pearson. Este análisis reveló que no existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en la variable sinestesia que dependan del sexo ( $\chi^2_1 = 0,076$ ), la edad ( $\chi^2_2 = 3,765$ ), la lateralidad manual ( $\chi^2_2 = 1,355$ ) ni el nivel educativo ( $\chi^2_2 = 3,396$ ).

## Discusión

La investigación de la sinestesia en la muestra española estudiada ha revelado que un 13,95% experimenta alguna modalidad del fenómeno. Esta estimación difiere de las obtenidas en otros países, cuya variabilidad ya se ha descrito (0,05% [35], 0,05% [36], 4,4% [37] y 23% [38]), probablemente debido a los criterios de selección de participantes y el análisis de los datos. En nuestro caso, se optó por un criterio estricto de selección, considerando sólo a aquellas personas que afirman experimentar 'siempre' las sinestesias descritas. Además, se revisó la información cualitativa aportada voluntariamente por algunos participantes en el propio cuestionario, pudiendo observar una tendencia a comprender la relación que la música posee con la visualización de imágenes. Esta relación puede deberse a motivos culturales (por ejemplo, la existencia de música programática) o puede interpretarse como una tendencia natural del ser humano a relacionar sonido e imagen. La información cualitativa aportada acerca del sabor de las palabras también indica que la mayoría de las personas afirma percibir el sabor de las palabras que se refieren a alimentos, como una es-

pecie de 'recuerdo del sabor' o 'imaginación de a qué sabe'. Igualmente, en la pregunta de respuesta abierta, muchos sujetos hablan de la relación sabor-olor, la cual no puede considerarse como sinestesia de manera estricta, ya que, dada la naturaleza común de los estímulos inductores de estos sentidos (sustancias químicas), ambos se encuentran interrelacionados de forma natural.

Diversos análisis de prevalencia, realizados mediante cuestionarios similares al utilizado en nuestro estudio, han señalado la existencia de un mayor porcentaje de mujeres sinestésicas [35,36,38,42]. Estos datos suscitaron la creencia de que la sinestesia era un rasgo asociado al cromosoma X [43]. Sin embargo, datos de una investigación llevada a cabo en el Reino Unido [37], cuya estimación se basaba en pruebas cuantitativas y no sólo en autoinformes, y que por ello se considera la más exacta [44], revelaron que no existían diferencias significativas entre los sexos. Asimismo, los estudios genéticos no han hallado evidencia que justifique la hipótesis del cromosoma X [9,10]. La independencia hallada en nuestro estudio entre las variables sexo y sinestesia está en consonancia con estos datos.

Es interesante señalar que el porcentaje de sinestésicos en el grupo estudiado (13,95%) es ligeramente superior que el porcentaje de zurdos (10%) en la población general, según estimaciones recientes sobre la prevalencia de la zurdera [45]. No obstante, la variable lateralidad no se relaciona directamente con la variable sinestesia, y lo mismo sucede con la edad. En cuanto al nivel de estudios, nuestros resultados sobre la independencia de estas variables (nivel educativo y sinestesia) son coherentes con los hallados en otros países [46].

La estimación de las frecuencias relativas de las diferentes modalidades pone de manifiesto la variedad fenomenológica asociada a la sinestesia. Como se ha descrito en la introducción, existen más de 60 tipos de sinestesia clasificados [39]. Sin embargo, un estudio realizado sobre una muestra de 12.127 participantes [47] sugiere que las diferentes modalidades de sinestesia se estructuran en cinco subgrupos (Tabla). Una persona sinestésica tiene una mayor probabilidad de experimentar varias sinestesias pertenecientes al mismo grupo. Si agrupamos nuestros datos en estas cinco categorías, obtendríamos los siguientes porcentajes para cada grupo: grupo 1, 36,6%; grupo 2, 33,9%; grupo 3, 20,5%; grupo 4, 5,4%, y grupo 5, 44,6%. Según estos datos, las sinestesias más comunes en el grupo estudiado serían las relacionadas con las secuencias espaciales (44,6%), que muestran un porcentaje similar al hallado en estudios previos (42% [38]). El porcentaje de sines-

**Tabla.** Agrupación de las diferentes modalidades de sinestesia en cinco categorías [47].

Nombre del subgrupo		Sinestesias incluidas
Grupo 1	Secuencias coloreadas	Letra-color
		Número-color
		Días de la semana-color
		Meses-color
Grupo 2	Colores musicales	Timbre-color
		Acorde-color
		Instrumento-color
Grupo 3	Sensaciones coloreadas	Tacto-color
		Orgasmo-color
		Dolor-color
		Temperatura-color
		Personalidad-color
		Emoción-color
		Gusto-color
		Olor-color
Grupo 4	Sinestesias no visuales (no poseen inductores ni concurrentes visuales)	Sonido-olor
		Visión-olor
		Visión-sonido
		Sonido-tacto
		Sonido-sabor
		Visión-sabor
Grupo 5	Secuencias espaciales (localización espacial de secuencias aprendidas)	Números-configuración espacial
		Conceptos temporales- configuración espacial

tésicos que experimentan colores en respuesta a sonidos (33,9%) es también similar al descrito por otros autores (33% [42]). Destaca que mientras que en otros estudios la sinestesia grafema-color resulta la más común (100% [35], 87% [36], 87,7% [48], 72% [37], 45,3% [38], 86% [42]), en nuestro caso el primer puesto lo ocupan las secuencias espaciales. Asi-

mismo, el porcentaje de sinestésicos que personifican los grafemas (20,5%) es superior al hallado en otras estimaciones (2,69% [39], 12% [46]).

La existencia de diferentes subgrupos ha suscitado el interés por comprender las causas genéticas y las bases neurofisiológicas de las diferentes modalidades. Existe consenso al señalar que la sinestesia es hereditaria [35,49]; sin embargo, se desconoce si existe un mecanismo genético común que puede dar lugar a diferentes modalidades del fenómeno o si cada subgrupo posee un mecanismo independiente [47]. El estudio de las bases genéticas de las sinestesias del grupo 5 (secuencias espaciales), que según nuestros datos serían las más comunes, halló diferencias genéticas en cinco familias que experimentaban este tipo de sinestesia y concluyó que existe heterogeneidad genética para este fenotipo [10]. Recientemente, se está estudiando la prevalencia de otras modalidades que en principio se creían menos comunes –por ejemplo, las sinestesias tacto en espejo (*mirror-touch*) y los subtítulos del habla (*ticker-tape*)–, pero que parecen darse en porcentajes significativos de la población, al menos en Francia [46].

Este estudio no está exento de limitaciones. Dado que esta información se basa en autoinformes, es necesario realizar pruebas cuantitativas que, de manera específica, nos permitan corroborar la presencia de sinestesia, tal y como se define desde el ámbito neurocientífico. Este tipo de pruebas (pruebas psicofísicas, de consistencia o de neuroimagen), dada su complejidad y alto coste, no siempre está disponible para la realización de sondeos a gran escala. Por ello, es necesario utilizar pruebas de cribado como la aquí descrita. No obstante, los datos obtenidos en este sondeo permitieron identificar participantes para estudios de consistencia [50], de neuroimagen estructural [14] y funcional [2], que ayudaron a validar la veracidad de la información obtenida mediante el cuestionario. El análisis de los datos cuantitativos y cualitativos ha permitido observar aspectos mejorables en el cuestionario de sinestesia y su aplicación. Por ejemplo, debe considerarse la existencia de cinco subgrupos a la hora de cuantificar las frecuencias relativas. Asimismo, las sinestesias menos conocidas y más difíciles de encuadrar en una de las cinco categorías mencionadas (tacto en espejo y subtítulos del habla) deben contemplarse para poder garantizar en el futuro una estimación realista de la prevalencia del fenómeno.

En conclusión, en una muestra española de 803 personas, un 13,95% se identifica con alguna de las descripciones sinestésicas propuestas, y este porcenta-



je no se relaciona directamente con factores de edad, sexo, lateralidad manual o nivel educativo. Las sinestesias espaciales son las más frecuentes, y existe también un porcentaje elevado de sinestésicos que experimenta secuencias coloreadas y sonidos coloreados. Estos datos sugieren que la sinestesia está presente en un elevado número de personas, constatando la necesidad de considerar la variable sinestesia como un factor relevante en los diseños experimentales. Asimismo, la identificación de la sinestesia como fenómeno no patológico presente en un elevado porcentaje de la población constituye un conocimiento de interés para los profesionales del ámbito clínico.

#### Bibliografía

- Villarejo-Galende A, Herrero-San Martín A. Nikola Tesla: relámpagos de inspiración. *Rev Neurol* 2013; 56: 109-14.
- Melero H, Ríos-Lago M, Peña-Melián A, Álvarez-Linera J. Achromatic synesthesias – a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2014; 98: 416-24.
- Cytowic ER, Eagleman DM. Wednesday is indigo blue: discovering the brain of synesthesia. Cambridge: MIT Press; 2009.
- Baron-Cohen S, Harrison J, Goldstein LH, Wyke M. Coloured speech perception: is synaesthesia what happens when modularity breaks down? *Perception* 1993; 22: 419-26.
- Cytowic RE, Wood FB. Synesthesia. I. A review of major theories and their brain basis. *Brain Cogn* 1982; 1: 23-35.
- Dixon MJ, Smilek D, Cudahy C, Merikle PM. Five plus two equals yellow. *Nature* 2000; 406: 365.
- Palmeri TJ, Blake R, Marois R, Flanery MA, Whetsell W Jr. The perceptual reality of synesthetic colors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4127-31.
- Smilek D, Dixon MJ, Cudahy C, Merikle PM. Synaesthetic photisms influence visual perception. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 930-6.
- Asher JE, Lamb JA, Brocklebank D, Cazier JB, Maestrini E, Addis L, et al. A whole-genome scan and fine-mapping linkage study of auditory-visual synesthesia reveals evidence of linkage to chromosomes 2q24, 5q33, 6p12, and 12p12. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 279-85.
- Tomson SN, Avidan N, Lee K, Sarma AK, Tushe R, Milewicz DM, et al. The genetics of colored sequence synesthesia: suggestive evidence of linkage to 16q and genetic heterogeneity for the condition. *Behav Brain Res* 2011; 223: 48-52.
- Rouw R, Scholte HS. Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 792-7.
- Rouw R, Scholte HS. Neural basis of individual differences in synesthetic experiences. *J Neurosci* 2010; 30: 6205-13.
- Jäncke L, Beeli G, Eulig C, Hänggi J. The neuroanatomy of grapheme-color synesthesia. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 1287-93.
- Melero H, Peña-Melián A, Ríos-Lago M, Pajares G, Hernández-Tamames JA, Álvarez-Linera J. Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data. *Exp Brain Res* 2013; 227: 343-53.
- Weiss PH, Fink GR. Grapheme-colour synaesthetes show increased grey matter volumes of parietal and fusiform cortex. *Brain* 2009; 132: 65-70.
- Hänggi J, Beeli G, Oechslin MS, Jäncke L. The multiple synaesthete E.S.: neuroanatomical basis of interval-taste and tone-colour synaesthesia. *Neuroimage* 2008; 43: 192-203.
- Hänggi J, Wotruba D, Jancke L. Globally altered structural brain network topology in grapheme-color synesthesia. *J Neurosci* 2011; 31: 5816-28.
- Hupe JM, Bordier C, Dojat M. The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color-sensitive areas. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1622-33.
- Callejas A, Acosta A, Lupiáñez J. Green love is ugly: emotions elicited by synesthetic grapheme-color perceptions. *Brain Res* 2007; 1127: 99-107.
- Mattingley JB, Payne JM, Rich AN. Attentional load attenuates synaesthetic priming effects in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex* 2006; 42: 213-21.
- Jarick M, Stewart MT, Smilek D, Dixon MJ. Do you see what I hear? Vantage point preference and visual dominance in a time-space synaesthete. *Front Psychol* 2013; 4: 695.
- Hubbard EM, Arman AC, Ramachandran VS, Boynton GM. Individual differences among grapheme-color synesthetes: brain-behavior correlations. *Neuron* 2005; 45: 975-85.
- Rich A, Williams M, Puce A, Syngieniotis A, Howard MA, McGlone F, et al. Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2918-25.
- Weiss PH, Zilles K, Fink GR. When visual perception causes feeling: enhanced cross-modal processing in grapheme-color synesthesia. *Neuroimage* 2005; 28: 859-68.
- Nunn JA, Gregory LJ, Brammer M, Williams SC, Parslow DM, Morgan MJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. *Nat Neurosci* 2002; 5: 371-5.
- Sperling JM, Prvulovic D, Linden DE, Singer W, Stirn A. Neuronal correlates of colour-graphemic synaesthesia: a fMRI study. *Cortex* 2006; 42: 295-303.
- Sinke C, Neufeld J, Emrich HM, Dillo W, Bleich S, Zedler M, et al. Inside a synesthete's head: a functional connectivity analysis with grapheme-color synesthetes. *Neuropsychologia* 2012; 50: 3363-9.
- Neufeld J, Sinke C, Dillo W, Emrich HM, Szycik GR, Dima D, et al. The neural correlates of coloured music: a functional MRI investigation of auditory-visual synaesthesia. *Neuropsychologia* 2012; 50: 85-9.
- Beeli G, Esslen M, Jancke L. Time course of neural activity correlated with colored-hearing synesthesia. *Cereb Cortex* 2007; 18: 379-85.
- Muggleton N, Tsakanikos E, Walsh V, Ward J. Disruption of synaesthesia following TMS of the right posterior parietal cortex. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1582-5.
- Grossenbacher P, Lovelace C. Mechanisms of synesthesia – cognitive and psychological constraints. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 36-41.
- Hubbard EM, Brang D, Ramachandran VS. The cross-activation theory at 10. *J Neuropsychol* 2011; 5: 152-77.
- Hupe JM. Synesthesia as a neuronal palimpsest. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 765-71.
- Smilek D, Dixon MJ, Cudahy C, Merikle PM. Synaesthetic photisms influence visual perception. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 930-6.
- Baron-Cohen S, Burt L, Smith-Laittan F, Harrison J, Bolton P. Synaesthesia: prevalence and familiarity. *Perception* 1996; 25: 1073-9.
- Rich A, Bradshaw J, Mattingley J. A systematic, large-scale study of synaesthesia: implications for the role of early experience in lexical-colour associations. *Cognition* 2005; 98: 53-84.
- Simner J, Mulvenna C, Sagiv N, Tsakanikos E, Witherby SA, Fraser C, et al. Synaesthesia: the prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception* 2006; 35: 1024-33.
- Barnett KJ, Finucane C, Asher JE, Bargary G, Corvin AP, Newell FN, et al. Familial patterns and the origins of individual differences in synaesthesia. *Cognition* 2008; 106: 871-93.
- Day SA. Types of synesthesia. URL: <http://www.daysyn.com/Types-of-Syn.html>. [14.07.2014].
- Nikolic D, Jurgens UM, Rothen N, Meier B, Mroczko A. Swimming-style synesthesia. *Cortex* 2011; 47: 874-9.
- De Córdoba MJ. La sinestesia como base de un pensamiento holístico creativo. Sondeos de posibles sinestésicos (2009/2011). In De Córdoba MJ, dir. Programa científico: IV Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte. Almería, España,

- 16-18 de febrero de 2012. Granada: Fundación Internacional Artécittá; 2012.
42. Niccolai V, Jennes J, Stoerig P, Van Leeuwen TM. Modality and variability of synesthetic experience. *Am J Psychol* 2012; 125: 81-94.
43. Ward J, Simner J. Is synaesthesia an X-linked dominant trait with lethality in males? *Perception* 2005; 34: 611-23.
44. Hochel M, Milán E. Synaesthesia: the existing state of affairs. *Cogn Neuropsychol* 2008; 25: 93-117.
45. Tran US, Stieger S, Voracek M. Latent variable analysis indicates that seasonal anisotropy accounts for the higher prevalence of left-handedness in men. *Cortex* 2014; 57C: 188-97.
46. Chun CA, Hupe JM. Mirror-touch and ticker tape experiences in synesthesia. *Front Psychol* 2013; 4: 776.
47. Novich S, Cheng S, Eagleman DM. Is synaesthesia one condition or many? A large-scale analysis reveals subgroups. *J Neuropsychol* 2011; 5: 353-71.
48. Sagiv N, Simner J, Collins J, Butterworth B, Ward J. What is the relationship between synaesthesia and visuo-spatial number forms? *Cognition* 2006; 101: 114-28.
49. Galton F. *Inquiries into human faculty and its development*. London: Macmillan; 1883.
50. Eagleman DM, Kagan AD, Nelson SS, Sagaram D, Sarma AK. A standardized test battery for the study of synesthesia. *J Neurosci Methods* 2007; 159: 139-45.

### Colors, tastes, numbers?: synesthesia in a Spanish sample

**Introduction.** Synesthesia is a neural phenomenon in which stimulation in one sensory or cognitive stream leads to associated experiences in a second, unstimulated stream. These activations occur involuntarily, automatically and consistently over time.

**Aim.** To estimate the relative frequency of the different modalities of the phenomenon in a Spanish sample.

**Subjects and methods.** Study performed in educational (55.04%), labor (20.54%) and digital contexts (24.4%) using the Synesthesia Questionnaire created by Artécittá Foundation.

**Results.** The analysis of the responses given by 803 participants suggests that 13.95% of the sample experience any synesthesia. The analysis of the relative frequencies shows that the most frequent modality is spatial sequence synesthesia (44.6%). 33.9% see colors when listening to sounds and/or music, 25.9% associate colors to temporal concepts, 20.5% assign gender and personality to letters and numbers, 10.7% experience grapheme-color synesthesia and 5.4% feel a specific flavor when hearing words.

**Conclusions.** These data suggest that the presence of synesthesia in the Spanish sample under study is high, and that the investigation of the phenomenon and its different modalities needs to be approached on the basis of the current knowledge about its phenomenological variability and its genetic and neurophysiologic characteristics. Likewise, the results are useful to adjust the questionnaire items and increase their discriminative power.

**Key words.**

**CAPÍTULO III**

**Bases**

**Neuroanatómicas**

**de la Sinestesia**

**Grafema-Color**



[[Las neuronas son] células de formas delicadas y elegantes, las misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.”

Santiago Ramón y Cajal





### 3.1. RESUMEN EN ESPAÑOL DE LA PUBLICACIÓN

Los sinestésicos grafema-color presentan variaciones en su cerebro emocional: evidencia cortical y subcortical a partir de un análisis VBM de datos 3D y DTI.

**Referencia bibliográfica:** Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M., Pajares, G., Hernandez-Tamames, J.A. & Alvarez-Linera, J. (2013) Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data. *Exp Brain Res*, **227**, 343-353.

#### **Resumen:**

*Introducción* – En la actualidad, existen diversos estudios neuroanatómicos sobre sinestesia. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha no han permitido definir con exactitud las regiones del cerebro sinestésico que presentan variaciones estructurales. A pesar de que en un principio el giro fusiforme y el surco intraparietal fueron identificadas como las principales regiones de interés, diversas investigaciones han puesto de manifiesto la necesidad de explorar el cerebro en su totalidad; por un lado, para investigar el componente emocional de la sinestesia; por otro, para analizar las estructuras subcorticales, las cuales podrían contribuir a la realidad emocional de la sinestesia y constituir la clave para comprender la relación entre la sinestesia congénita y las sinestias adquiridas. Para cumplir este objetivo, resulta adecuado combinar varias técnicas de investigación anatómica; por un lado, las que permiten analizar el volumen de la sustancia gris y la sustancia blanca, y por otro, aquellas diseñadas para estudiar la direccionalidad de las vías que permiten la comunicación entre las diferentes regiones del cerebro.

*Metodología* - En esta investigación se utilizó Imagen por Resonancia Magnética (3T) para analizar la estructura del cerebro de 8 sinestésicos asociadores grafema-color y 6 participantes control. A partir de los datos 3D-T1 y DTI del cerebro completo se obtuvieron índices del volumen de la sustancia gris y la sustancia blanca, y datos de FA. Para comparar la estructura del cerebro de ambos grupos (sinestésico y control) se utilizaron técnicas no paramétricas de análisis estadístico.

*Resultados* – Los análisis intergrupo de los diferentes índices mostraron diferencias estructurales, concretamente en áreas emocionales (el giro parahipocampal izquierdo, el polo temporal derecho, la ínsula anterior derecha y el giro cingulado izquierdo) y en áreas subcorticales (putamen y tálamo). Asimismo, se observaron variaciones en el surco intraparietal izquierdo.

*Discusión* – Los resultados encontrados confirman la existencia de variaciones estructurales en el cerebro sinestésico, las cuales podrían explicar el componente emocional del fenómeno. Por primera vez, se han hallado diferencias anatómicas en núcleos subcorticales que complementan las variaciones observadas en las áreas emocionales y permiten establecer un nexo de unión entre la sinestesia congénita y las sinestesias adquiridas tras un episodio de lesión cerebral. Asimismo, estos resultados concuerdan con los datos observados en otros grupos de sinestésicos en el surco intraparietal izquierdo. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la base estructural de la sinestesia se encuentra distribuida a nivel cortical y subcortical, y no se restringe a las áreas relacionadas con el procesamiento específico de la modalidad grafema-color. Para explicar estas variaciones, las cuales podrían ser causa o consecuencia de la experiencia sinestésica, se propone el Modelo de Integración Emocional.

## **3.2. PUBLICACIÓN**

**Grapheme-Color Synesthetes Show Peculiarities in  
their Emotional Brain:**

**Cortical and Subcortical Evidence from VBM  
Analysis of 3D-T1 and DTI Data**



# Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data

Helena Melero · Ángel Peña-Melián · Marcos Ríos-Lago · Gonzalo Pajares · Juan Antonio Hernández-Tamames · Juan Álvarez-Linera

Received: 24 May 2012 / Accepted: 5 April 2013 / Published online: 19 April 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**Abstract** Grapheme-color synesthesia is a neurological phenomenon in which viewing achromatic letters/numbers leads to automatic and involuntary color experiences. In this study, voxel-based morphometry analyses were performed on T1 images and fractional anisotropy measures to examine the whole brain in *associator* grapheme-color synesthetes. These analyses provide new evidence of variations in emotional areas (both at the cortical and subcortical levels), findings that help understand the emotional component as a relevant aspect of the synesthetic experience. Additionally, this study replicates previous findings in the left intraparietal sulcus and, for the first time, reports the existence of anatomical differences in subcortical gray nuclei of developmental grapheme-color synesthetes, providing a link between acquired and developmental synesthesia. This empirical evidence, which goes beyond modality-specific areas, could lead to a better understanding of

grapheme-color synesthesia as well as of other modalities of the phenomenon.

**Keywords** Grapheme-color synesthesia · Voxel-based morphometry · Cortical emotional areas · Subcortical gray nuclei

## Abbreviation

GC	Grapheme-color synesthesia
VBM	Voxel-based morphometry
DTI	Diffusion tensor imaging
DARTEL	Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra method
FA	Fractional anisotropy
FG	Fusiform gyrus
IPS	Intraparietal sulcus
TMS	Transcranial magnetic stimulation
ORS	Oscillatory resonance supervenience model
PHg	Parahippocampal gyrus
TP	Temporal pole

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00221-013-3514-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

H. Melero  
Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología,  
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

H. Melero  
Departamento de Investigación, Desarrollo y Promoción,  
Fundación Internacional Artecittá, Granada, Spain

H. Melero (✉) · Á. Peña-Melián  
Departamento de Anatomía y Embriología Humana I, Facultad de  
Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain  
e-mail: hmelero@ucm.es

M. Ríos-Lago  
Departamento de Psicología Básica II, Universidad Nacional de  
Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

M. Ríos-Lago  
Unidad de Daño Cerebral, Hospital Beata María Ana, Madrid,  
Spain

M. Ríos-Lago · G. Pajares · J. A. Hernández-Tamames ·  
J. Álvarez-Linera  
Laboratorio de Análisis de Imagen Médica, Fundación  
CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid, Spain

J. A. Hernández-Tamames  
Departamento de Tecnología Electrónica, Universidad Rey Juan  
Carlos, Madrid, Spain

J. Álvarez-Linera  
Servicio de Neuroradiología, Hospital Ruber Internacional,  
Madrid, Spain

aIN	Anterior insula
RSC	Retrosplenial cortex
ACG	Anterior cingulate gyrus
MdFG	Middle frontal gyrus

## Introduction

Synesthesia—from the ancient Greek σύν (syn), “together,” and αἴσθησις (aisthēsis), “sensation”—is a perceptual phenomenon “in which stimulation in one sensory or cognitive stream leads to associated experiences in a second, unstimulated stream” (Hubbard 2007). Neurocognitive models (Hubbard 2007) postulate the existence of an unusual communication between modality-specific brain areas, that is, the regions implicated in the processing of the inducing stimuli and the appearance of the synesthetic concurrents. In the literature, the nature of such unusual communication is explained by different models which are presented as either direct or indirect, and/or anatomical or functional (see the taxonomy of candidate neural mechanisms: Bargary and Mitchell 2008). Recently, on the basis of empirical evidence, an updated and integrative model, namely the *cascaded cross-tuning model*, has been proposed (Hubbard et al. 2011). However, the underlying neural mechanisms of synesthesia remain controversial, and new empirical information is needed to shed light on this question.

The first studies on the neuroanatomy of synesthesia assessed differences in connectivity (Rouw and Scholte 2007), cortical volume (Rouw and Scholte 2010; Weiss and Fink 2009) and both of the latter combined with the analysis of cortical thickness and cortical surface area (Jäncke et al. 2009). These studies, performed in grapheme-color synesthetes, used whole-brain and/or region of interest (ROI) analyses (Weiss and Fink 2009), and they paid special attention to two specific areas. The first area is the fusiform gyrus (FG) where hV4 lies. The color-selective area has shown differential activation in some grapheme-color functional experiments (Hubbard et al. 2005; Sperling et al. 2006; van Leeuwen et al. 2011; Specht and Laeng 2011), but not in others (Hupé et al. 2011; Rich et al. 2006; Rouw and Scholte 2007, 2010; Weiss et al. 2005). The other focus of interest for anatomical investigation has been the intraparietal sulcus (IPS), which is believed to mediate the *hyperbinding* of the inducer (e.g., a grapheme) and the concurrent (e.g., one specific color). The left IPS has shown differential activation in grapheme-color functional studies (van Leeuwen et al. 2011; Weiss et al. 2005), whereas stimulation of the right IPS with transcranial magnetic stimulation (TMS) resulted in the disruption of the Synesthetic Stroop Effect (Esterman et al. 2007; Muggleton et al. 2007; Rothen et al. 2010). Regarding neuroanatomical data, only 2 out of 4 studies of gray matter (GM) reported variations

in the FG (Jäncke et al. 2009; Weiss and Fink 2009) and/or the IPS (Rouw and Scholte 2010; Weiss and Fink 2009) (for a summary of published data on the neuroanatomy of developmental grapheme-color synesthesia, see Supplementary Material – Introduction: Table 1). In regard to white matter (WM) alterations, higher fractional anisotropy in the inferior temporal and left parietal areas has appeared only once (Rouw and Scholte 2007).

Nevertheless, these grapheme-color anatomical studies reported results not only in the FG and the IPS, but also in other areas (Supplementary Material – Introduction: Table 1). Additionally, a recent paper on grapheme-color anatomical peculiarities (gray and white matter volume) applied FWE correction for multiple comparisons and reported increased white matter volume in the retrosplenial cortex and the superior temporal sulcus only (Hupé et al. 2011). This can be due to the fact that the authors used a different method of analysis. Different analyses of white matter (FA vs. volume) provide different information about its structure (highly directional diffusion vs. higher density of connectivity fibers, respectively). Thus, both white matter volume results (Hupé et al. 2011) and FA data (Jäncke et al. 2009; Rouw and Scholte 2007) are informative in synesthesia research, and the combination of both (Hänggi et al. 2008) increases the detection power of anatomical studies (Gazdzinski et al. 2010). Moreover, another type of data analysis, based on connectivity matrices derived from region-wise cortical thickness correlations, has demonstrated widespread connectivity alterations in grapheme-color synesthetes (Hänggi et al. 2011).

Given this new empirical evidence, a whole-brain approach is still necessary to investigate the neuroanatomical basis of grapheme-color synesthesia. Firstly, because empirical results are not consistent enough to define the FG and the IPS as the only relevant areas of the synesthetic brain. Secondly, because these regions are defined over models that focus attention mainly on the modality-specific and top-down aspects of synesthesia, they do not take into account either subcortical contributions or other components of the experience, even though they are both justified and complementary lines of research.

## The emotional component of synesthesia

Emotion is one of the components of synesthesia (Cytowic 2002) whose importance becomes more evident when the phenomenon is analyzed as a whole. This idea is supported by (a) the early associative theories which rely on the usefulness and pleasantness of the experience (Calkins 1895) (b) the claims about the emotional component of synesthesia (Cytowic and Eagleman 2009) (c) the idea that some types of synesthesia are emotionally mediated (Ward 2004) (d) the emotional displeasure provoked by incongruently

colored graphemes (Ramachandran and Hubbard 2001b) (e) the behavioral evidence about synesthetically elicited affective reactions in grapheme-color synesthetes (Callejas et al. 2007) (f) the hypotheses about the hyperconnectivity between limbic and extra-striate regions (Ramachandran and Hubbard 2001a) (g) the neuroimaging evidence of unusual activity in the retrosplenial cortex (Nunn et al. 2002; Weiss et al. 2001) and the insula (Niccolai et al. 2012; Sperling et al. 2006; Specht and Laeng 2011) (h) the neuroanatomical evidence of variations in the cingulate gyrus, orbitofrontal cortex, insula (Jäncke et al. 2009) and the retrosplenial cortex (Hupé et al. 2011) and, last, but not least, (i) the synesthetes' accounts of their own experience. Despite the relevance of these claims, at present emotion is still not fully integrated in explanatory neurocognitive models.

This paper aims to disentangle the neural basis of the emotional component of grapheme-color synesthesia. Since the emotional processing recruits several neuronal circuits, the whole brain is analyzed. As described above, several cortical areas related to emotion have shown anatomical (Hupé et al. 2011; Jäncke et al. 2009) and functional (Nunn et al. 2002; Sperling et al. 2006; Specht and Laeng 2011; Weiss et al. 2001) peculiarities previously. Nevertheless, subcortical contributions are also relevant to complete the neuroemotional landscape, as we explain below.

#### Subcortical contributions to developmental synesthesia

The subcortical contribution to developmental synesthesia is still uncertain. However, empirical evidence regarding this matter can be found in a previous anatomical study. This was carried out on a multiple synesthete that exhibited interval-taste and tone color synesthesia. The authors reported increased gray matter volume in the synesthete's bilateral thalamus and the right nucleus accumbens (Hänggi et al. 2008). There also exist theoretical reasons to pay attention to subcortical structures. Luria suggested that an overactivation of subcortical structures together with a decreased cortical activity could result in synesthetic experiences (Luria 2006). In the same vein, more recently, the oscillatory resonance supervenience model (ORS) (Sidoroff-Dorso 2012), following the neurodynamical perspective (Thompson and Varela 2001), postulates the existence of a large-scale coherent oscillatory network that includes deep brain regions and can explain several dimensions of the synesthetic experience. Empirical evidence from acquired synesthesia supports this subcortical contribution hypothesis. Naumer and van den Bosch (2009) analyzed a paper that investigated synesthetic experiences after thalamic lesion (Beauchamp and Ro 2008) and remarked that alterations in thalamocortical projections contribute to the appearance of unusual multisensory integration phenomena (i.e., synesthesia). Furthermore, a recent publication

(Fornazzari et al. 2011) has reported a case of acquired synesthesia after thalamic stroke, including not only sensory manifestations (sound-tactile, sound-color, grapheme-gustatory) but also concept-triggered modalities. Moreover, a recent functional experiment about developmental grapheme-color synesthesia has shown unusual bilateral thalamic activation (Specht and Laeng 2011). Interestingly, recent evidence suggests that the thalamus and the basal ganglia may play a role in emotion (Carretie et al. 2009; Lane et al. 1997; Zeki and Romaya 2008). Therefore, the anatomy of subcortical structures is relevant to wholly understand the emotional component of synesthesia.

In this context, this study has investigated the grapheme-color synesthetic brain. To achieve this aim, 3T MRI whole-brain analyses were performed. 3D-T1-weighted and diffusion tensor images (DTI) were acquired from 8 grapheme-color synesthetes and 6 matched controls. The diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra (DARTEL) method, which allows for more advanced coregistration (Ashburner 2007), provided a reliable definition of intergroup variability. Different anatomical indexes, including gray and white matter volume and fractional anisotropy (FA) analyses, were measured to draw a complete picture of the synesthetic brain. Subsequently, whole-brain results (including those found in deep brain structures) are discussed to better understand their contribution to the emotional component emphasized above.

## Methods

### Participants

Eight synesthetes and six controls matched for age (synesthetes' mean age =  $24.88 \pm 3.44$ ; controls' mean age =  $25.17 \pm 4.8$ ), sex (synesthetes: 7 women and 1 man; controls: 5 women and 1 men), handedness and education participated in this study. They had all completed the Synesthesia Battery grapheme-color task (Eagleman et al. 2007). Those who got punctuations between 0 and 1 were classified as synesthetes and only those who got punctuation well above 2 were selected as controls, in order to verify that there were no synesthetic experiences at all nor consistency. All control participants affirmed that they never experienced any of the synesthesias described in the battery. The participants had neither history of neurological, neurophysiological nor psychiatric disease and none of them reported drug abuse. They all had normal or corrected-to-normal visual acuity. Subjects were informed about the purpose of the investigation before the experimental session and signed a consent form according to the Declaration of Helsinki (for a detailed description of the sample, see Supplementary Material – Methods – Participants).



### Magnetic resonance imaging (MRI) data acquisition

All images were acquired on a 3.0 T Signa HDx scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI). A 3D-T1-weighted gradient echo volume and a diffusion-weighted volume were acquired for each subject. The 3D-T1-weighted acquisitions parameters were as follows: TE = 3.2 ms, TR = 7.2 ms, TI = 750 ms, flip-angle = 12°, slice thickness = 1 mm, with no gap between slices, acquisition voxel size =  $0.83 \times 0.83 \times 1$  mm, FoV = 240 mm and sagittal acquisition with 154 slices. The diffusion-weighted image protocol acquisition consisted of one image without diffusion gradients ( $b = 0$  s/mm<sup>2</sup>) followed by 15 images measured with 15 directions ( $b = 1,000$  s/mm<sup>2</sup>) isotropically distributed in space. Additional parameters of the acquisition were as follows: TE = 90 ms, TR = 9835 ms, flip-angle = 90°, slice thickness = 3 mm, gap between slices = 0.3 mm, acquisition voxel size =  $1.875 \times 1.875 \times 3$  mm, FoV = 240 mm and axial acquisition with 36 slices.

### 3D-T1-weighted image pre-processing

The anatomical 3D data were processed using SPM8 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College of London, UK*). First of all, the MR images were segmented into GM, WM and cerebrospinal fluid (CSF) using the standard unified segmentation model (Ashburner and Friston 2005). Second, the SPM8 toolbox named DARTEL (Ashburner 2007) was used to generate a template for GM and WM. Only the control group was used to create this template, given that control-created templates can provide greater detection accuracy than those that include all subjects, even when this control group is small (Shen et al. 2007). GM and WM segmented images were registered and normalized to the template using diffeomorphisms (Singh et al. 2012). This method improves the image registration, which results in a better localization and increased sensitivity in analysis (Li et al. 2010). Modulation was applied to correct voxel signal intensity for volume displacement during normalization (Good et al. 2001). Given our interest in subcortical regions and our nonparametric approach (Nichols and Holmes 2002), the images were smoothed with a narrow  $4 \times 4 \times 4$  mm FWHM Gaussian kernel to improve the signal-to-noise ratio and to avoid partial volume effects but preserving the morphological details. These registered, normalized, modulated and smoothed images were used in the statistical analysis.

### Diffusion tensor image pre-processing

An analysis of diffusion tensor images was performed to investigate possible differences in fractional anisotropy. A

FA map was calculated using Functool software (GE 4.3. Advantage Windows WS), correcting the images for head motion and eddy current artifacts. First, the  $b = 0$  images were registered to the T2 template, included in the SPM8 package. The spatial transformation was applied to the FA maps. After that, the  $b = 0$  images of the control group were normalized to the T2 template. The spatial transformation was again applied to the FA maps. These normalized FA maps were smoothed with a  $4 \times 4 \times 4$  mm FWHM Gaussian kernel to minimize partial volume effect and averaged to create a FA template from the control group. Finally, every initially registered FA map was normalized to the FA template and smoothed with a  $4 \times 4 \times 4$  mm FWHM Gaussian kernel. This normalized and smoothed images were used to perform the voxel-based analysis (Kunimatsu et al. 2007).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical non-Parametric Mapping toolbox (SnPM: Nichols and Holmes 2002), which is more suitable for designs with low degrees of freedom available for variance estimation. It uses the general linear model (GLM) to construct the pseudo-t-statistics images. These images were used to study intergroup differences in each tissue (GM and WM), as well as in FA.

The statistical test used to compare the different groups was a 2-sample  $t$  test applied to nonparametric analysis (Nichols and Holmes 2002). Age, gender and intracranial volume were introduced as confounding covariates for the analysis. Whole-brain analyses (synesthetes > controls) were performed, with a threshold of  $p_{\text{unc}} < .001$ . In the case of subcortical data, the inverse contrast (controls > synesthetes;  $p_{\text{unc}} < .001$ ) was also analyzed, to test the relation between synesthesia acquired after lesion and developmental synesthesia. To explore the areas described by other authors (see Supplementary Material – Introduction: Table 1) and to minimize the risk of losing information due to individual differences in the synesthetes studied by different researchers (Rouw and Scholte 2010), a less strict threshold ( $p_{\text{unc}} < .01$ ) was applied. The statistical threshold was lowered (whole-brain analysis;  $p_{\text{unc}} < .01$ ) in order to perform this comparison, and every coordinate reported in Table 1 (Supplementary Material – Introduction) was tested (distance criterion < 8 mm). The final SnPM images were superimposed on a T1 template or a FA template with MRICrogl software. Anatomical identification was performed via XjView 8 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>) and the anatomy toolbox by Eickhoff et al. (2005). The Oxford Thalamic Connectivity Probability Atlas was used for the identification of areas of the cortex where thalamic nucleus project (Johansen-Berg et al. 2005). In addition, for the labeling of anatomical results, the neuroanatomy atlases

**Table 1** Variations in the synesthetic brain (synesthetes > controls;  $p_{\text{unc}} < .001$ )

Measurement	Region	Hemisphere	Cluster size (vx)	MNI coordinates			<i>t</i>
				x	y	z	
Volume (gray matter)	Parahippocampal gyrus	L	8	−18	−2	−26	3.62
	Putamen	L	47	−24	6	6	4.98
	Middle frontal gyrus	L	27	−24	38	28	4.12
	Postcentral gyrus	R	8	40	−30	66	3.52
Volume (white matter)	Temporal pole	R	17	28	24	−34	4.25
FA	Middle frontal subgyral	L	85	−36	18	32	5.11
	Inferior frontal gyrus	L	5	−50	14	16	3.54
	Anterior insula	R	45	38	30	6	4.57
	Cuneus	L	13	−14	−90	32	3.82
	Middle occipital gyrus	L	12	−38	−98	−4	3.51
	Cingulate gyrus	L	5	−10	−6	42	3.15

In columns: measurement (volume or FA data), location (derived from XjView 8 software: <http://www.alivelearn.net/xjview8/>), brain hemisphere (left or right), cluster size in voxels, MNI coordinates and *t* value

by Haines (2011) and Nolte and Angevine (2007) were consulted.

## Results

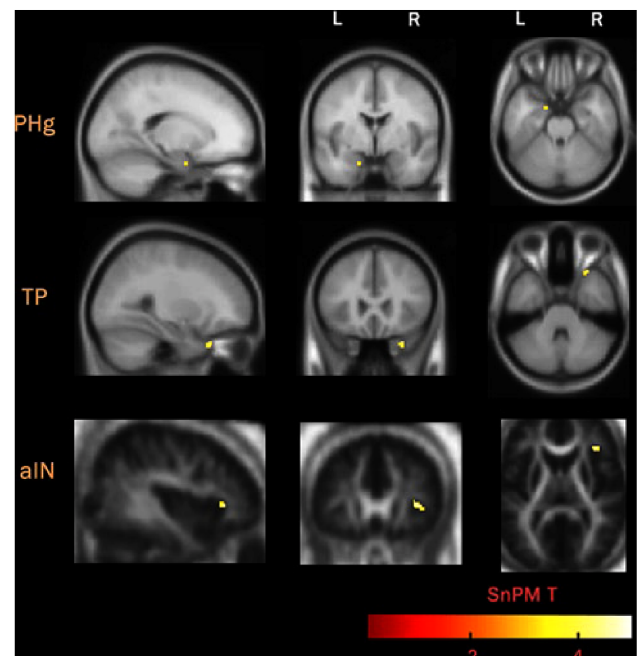
Whole-brain analysis revealed anatomical peculiarities mainly within the left hemisphere of the synesthetic brain, though some results appeared also on the right hemisphere. Table 1 shows areas of the brain where synesthetes exhibit increased volume and higher FA values.

### Emotional areas

Several regions where synesthetes present higher gray and/or white matter volume and/or higher fractional anisotropy values are related to emotion (Fig. 1). Increased gray matter volume ( $p_{\text{unc}} < .001$ ) was observed in the synesthetes' left parahippocampal gyrus, when compared with the control group. In the case of white matter volume, variations appeared in the right temporal pole ( $p_{\text{unc}} < .001$ ). FA differences were observed in the white matter underlying the right anterior insula and the cingulate gyrus ( $p_{\text{unc}} < .001$ ).

### Subcortical areas

Synesthetes showed increased gray matter volume in the left putamen ( $p_{\text{unc}} < .001$ ). Given the empirical evidence that describes the appearance of synesthetic experiences as a consequence of thalamic lesion, and to understand the relation between acquired and developmental synesthesia, the inverse contrast (controls > synesthetes;  $p_{\text{unc}} < .001$ ) was also analyzed. Using this threshold, a great cluster of thalamic results appeared. To understand the location of these thalamic variations, a stricter threshold was applied ( $p_{\text{unc}} < .0001$ ). Interestingly, controls still showed

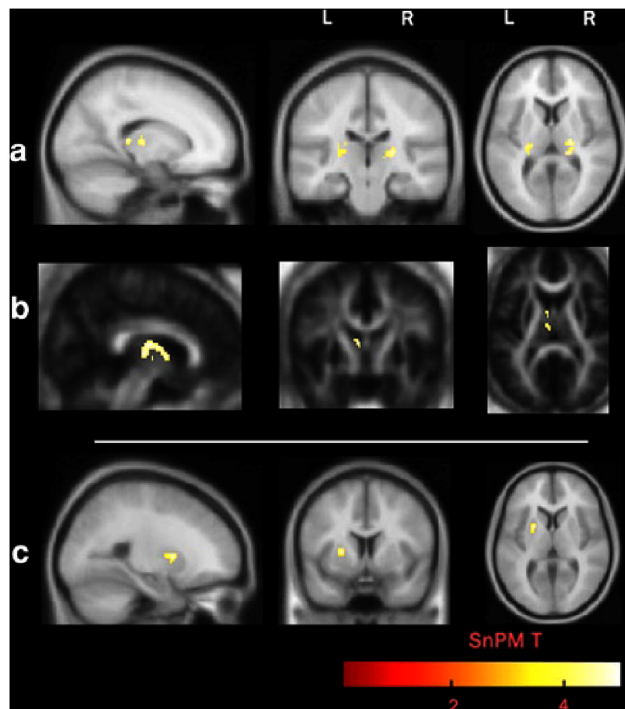


**Fig. 1** Emotional areas where synesthetes exhibit increased volume and higher FA values than controls. *First row* increased gray matter volume in the left parahippocampal gyrus (PHg); *Second row* increased white matter volume in the right temporal pole (TP); *Third row* higher FA values in the right anterior insula (aIN)

significant increased white matter volume (Fig. 2a) and increased FA values (Fig. 2b) in the thalamus (Table 2).

### The canonical regions of interest

The whole-brain analysis ( $p_{\text{unc}} < .001$ ) did not reveal any significant difference in the canonical regions of interest (i.e., FG and/or the IPS). To test the gray matter similarities between the participant grapheme-color synesthetes



**Fig. 2** Subcortical anatomical differences: **a** increased white matter volume in the left and right thalamus; controls > synesthetes ( $p_{\text{unc}} < .0001$ ) **b** increased fractional anisotropy in the left thalamus; controls > synesthetes ( $p_{\text{unc}} < .0001$ ) **c** increased gray matter volume in the left putamen; synesthetes > controls ( $p_{\text{unc}} < .001$ )

in this study and previous studies, the areas reported in previous research (Jäncke et al. 2009; Rouw and Scholte 2010; Weiss and Fink 2009) were explored using a less strict threshold, as has been done to compare results from different studies previously (Jäncke et al. 2009). A new whole-brain analysis ( $p_{\text{unc}} < .01$ ) was performed, and every region reported in Table 1 (Supplementary Material – Introduction) was explored (distance criterion < 8 mm). Significant gray matter differences ( $p_{\text{unc}} < .01$ ; synesthetes > controls) were observed only in the vicinity of the region described by Weiss et al. (2009) as the left caudal IPS. The anatomy toolbox by Eickhoff et al. (2005) suggests that our significant cluster is located near the left intraparietal area (hIP3) (Supplementary Material – Results: Figure 1). The same procedure was followed to investigate white matter volume and FA data. No differences in grapheme and/or color FG areas or posterior IPS regions were found.

## Discussion

Synesthesia is a conscious perceptual phenomenon with a neurocognitive basis. Functional and anatomical studies have provided evidence on the perceptual reality of the experience, showing that relevant areas of the brain for

**Table 2** Thalamic anatomical differences (controls > synesthetes;  $p_{\text{unc}} < .0001$ )

Measurement	Region	Highest probability Projection area <sup>a</sup>	Hemisphere	Cluster Size (vx)	MNI coordinates			<i>t</i>
					x	y	z	
Volume (white matter)	Thalamus:							
	Ventral posterior lateral Nucleus	Posterior parietal Cortex	R	20	20	−22	8	4.52
	Ventral posterior medial Nucleus	Unclear projection <sup>b</sup>	R	7	16	−20	8	4.07
	Pulvinar	Temporal cortex	R	33	18	−32	8	4.66
		Posterior parietal cortex	L	17	−20	−24	8	4.148
FA	Thalamus:							
	Medial dorsal nucleus	Temporal cortex	L	31	−6	−12	12	4.18
		Pre-frontal cortex			−6	−14	6	4.85
		Temporal cortex			−4	−12	12	4.76
	Ventral anterior nucleus	Temporal cortex	L	27	−6	−2	8	4.19

In columns: measurement (volume or FA data), location (derived from XjView 8 software: <http://www.alivelearn.net/xjview8/>), area of the cortex where the described thalamic locations project with high probability, brain hemisphere (left or right), cluster size in voxels, MNI coordinates and *t* value

<sup>a</sup> From Oxford Thalamic Connectivity Probability Atlas

<sup>b</sup> Highest probability projection area under 50 %

the processing of the inducer and the concurrent, as well as higher order regions, could take part in its generation. Given the existence of empirical and phenomenological evidence about the emotional component of synesthesia, this study has investigated both cortical and subcortical structures in order to disentangle the underlying neural network which supports it.

### Synesthesia and emotion

As described above, there exists theoretical, empirical and phenomenological reason to look for the neuroemotional basis of synesthesia. Several areas reported in studies of synesthesia have been also described as “the most frequent regional activations reported in 51 emotion-related experiments from 25 publications” (Maddock 1999). For example, the cingulate gyrus has appeared repeatedly in functional (Nunn et al. 2002; Weiss et al. 2001) and anatomical (Hupé et al. 2011) research. The finding of increases of white matter volume in the retrosplenial cortex (RSC) bilaterally, and the absence of significant results in color areas, led Hupé et al. (2011) to reconsider the nature of the synesthetic color. They hypothesized that this area contributes to bind visual attributes to emotion and memories to create meaningful connections. Having in mind the role of the RSC in the processing of emotionally salient stimuli (Maddock 1999), they suggest that meaning itself, not color, is the relevant feature of synesthetic associations and redefined these associations as “memorized (arbitrary and idiosyncratic) associations loaded with emotional content” (Hupé et al. 2011).

The anatomical results presented here provide new insight into this question. Our finding in the cingulate cortex is more rostrally located (anterior cingulate gyrus (ACG)/Brodmann’s Area 24). Interestingly, this area participates in the integration of attentional and emotional networks (Fichtenholtz et al. 2004; Lane et al. 1997; Yamasaki et al. 2002) and is connected to the middle frontal gyrus (MdFG) (Koski and Paus 2000). The grapheme-color synesthetes who took part in our study show variations in this area (MdFG), both increases in gray matter volume (replicating the finding of Rouw and Scholte 2010) and higher FA values. This region has also shown unusual activity during synesthetic tasks previously (Rouw and Scholte 2007; Specht and Laeng 2011). Other authors have interpreted the unusual activation of MdFG as a component of the attentional and/or perceptual networks that could give rise to synesthetic experiences (Specht and Laeng 2011). Since this area also participates in top-down emotional processing (Ochsner et al. 2009), and given its connections to the ACG, variations in both areas are interpreted here as part of the emotional network that could be at the root of synesthetic experiences.

Other variations reported here support the existence of this peculiar emotional network. The insula has appeared repeatedly in functional (Sperling et al. 2006; Specht and Laeng 2011) and anatomical (Jäncke et al. 2009) grapheme-color research, and its anterior part has shown higher FA values in our sample. This area participates in taste and smell but also in sensorimotor and cognitive tasks and in social-emotional processing (Kurth et al. 2010). These same authors found that its anterior part works as a functional integrator for different functional systems, so we suggest that it could be a central area in the integration processes that contributes to the appearance of synesthetic experiences in general, not only in the grapheme-color modality. The pattern of connectivity of this area also supports this hypothesis. The anterior insula projects to the pregenual ACG (Taylor et al. 2009), and it is strongly connected to the amygdala complex (Mufson et al. 1981). The present study has also reported significant results in the vicinity of the amygdala complex. Specifically, our sample shows increased gray and white matter volume in the parahippocampal gyrus and the temporal pole, respectively. The role of the temporal pole (TP) in the emotional processing of visual, olfactory and auditory stimuli and its proposed general function in the coupling of emotional responses to highly processed perceptual inputs (Olson et al. 2007) make plausible its contribution to the cognitive-emotional network that could underlie synesthetic integration.

Though all these regions could be implicated in other cognitive processes (i.e., attention, memory and conscious perception), there is no reason to discard their emotional contribution to grapheme-color synesthesia. The facts that they are interconnected and belong to emotional networks, argue for their relevance in the generation of synesthetic experiences. Nevertheless, further functional research is needed to discern their specific contribution to synesthesia.

### Synesthesia and subcortical gray nuclei

As described above, theoretical models and empirical evidence support the idea that thalamic variations could account for unusual activity in cortical areas (i.e., synesthetic experiences). Thalamic alterations have not been reported in any anatomical study of developmental grapheme-color synesthesia previously. Thus, for the first time, this work provides evidence of decreased white matter volume and FA around the thalamus in grapheme-color synesthetes. This variation could be interpreted as a lower degree of connectivity between the thalamus and the cortex that leads to unusual connectivity patterns (e.g., inter/intra sensory pathways) which crystallize in different sensory manifestations (e.g., grapheme-color synesthesia). This finding is consistent with the described empirical evidence about thalamic lesions leading to synesthesia (Beauchamp and Ro

2008; Fornazzari et al. 2011; Naumer and van den Bosch 2009), bearing in mind that developmental synesthesia is not usually associated with sensory deficit. In our sample, lower values of white matter volume and FA were found in several thalamic nuclei. The Oxford Thalamic Connectivity Probability Atlas reveals that these nuclei where decreased white matter volume and lower FA values appear project mainly to the temporal and posterior parietal cortex. Only one study of synesthesia (in a multiple synesthete nonincluding grapheme-color synesthesia) reported anatomical variations in the thalamic nuclei (Hänggi et al. 2008). Curiously, their results (increased gray matter volume in the thalamus of synesthetes) appear in nuclei that project to these same locations (temporal and posterior parietal cortex). Therefore, empirical data suggest that subcortical structures participate in synesthesia, but functional experiments and further anatomical research, which analyze thalamic variations and its projections to cortical areas, are needed to understand the role that subcortical structures play in synesthesia.

Subcortical variations appear also in the basal ganglia. Increased gray matter volume was found in the left putamen in the synesthetic group, a result that also fits with an emotional explanation. As mentioned above, putamen is one of the areas of the brain which appears repeatedly in emotion-related experiments (Maddock 1999). Furthermore, this basal ganglion has been described as part of the hate circuit (Zeki and Romaya 2008), and it contributes to the pattern of activation that arises when studying the neural correlates of romantic love (Bartels and Zeki 2000).

#### The canonical regions of interest

As described in the Introduction section, there has been a tendency to look for anatomical variations in specific locations of the synesthetic brain, namely the FG and the IPS. The results presented here show no variations in the grapheme and color processing areas of the FG. Therefore, including the present work, 3 out of 5 structural analyses of gray matter (Hupé et al. 2011; Rouw and Scholte 2010) and 3 out of 4 structural studies on white matter (Hupé et al. 2011; Jäncke et al. 2009) failed to find alterations in this area in grapheme-color synesthetes. Given these results, and the inconsistent data of differential activation of V4 described in the Introduction section, there is not enough evidence to conclude that anatomical variations in modality-specific areas of the cortex are necessary to understand grapheme-color synesthesia. Regarding parietal areas, our synesthetic participants showed increased cortical volume in the left IPS replicating previous anatomical (Rouw and Scholte 2007, 2010; Weiss and Fink 2009) and functional results (van Leeuwen et al. 2011; Weiss et al. 2005). Parietal variations were also described by Jäncke

et al. (2009) although in a different location (right precuneus). Thus, 5 out of 6 neuroanatomical studies on developmental grapheme-color synesthesia report parietal results. Given this state of affairs and TMS evidence (Esterman et al. 2007; Muggleton et al. 2007; Rothen et al. 2010), parietal results are consistent enough to define this region (IPS) as a crucial area in grapheme-color synesthesia.

Though neuroanatomical variations seem to be consistently present in different samples of synesthetes, the debate on how these alterations appear remains open. Some authors suggest that the existence of a structural basis is necessary to understand the functional dynamics of synesthesia; this anatomical extraconnectivity may be the result of a heritable defective pruning (Ramachandran and Hubbard 2001a). Indeed, this incomplete apoptosis could contribute to the maintenance of intrinsic intersensory pathways that exists in early childhood (Spector and Maurer 2009). An alternative explanation is that these unusual pathways are the consequence of synesthetic experiences (Jäncke et al. 2009; Weiss and Fink 2009). Given that gray matter volume changes in the human adults' brain as a result of short periods of training have been demonstrated (Kwok et al. 2011), and that brain dynamics are claimed to promote neuroanatomical self-organization (Rubinov et al. 2009), the interpretation of synesthetic anatomical peculiarities as a result of repetitive intersensory coupling is not implausible. In this case, functional imbalance would be responsible for structural variations. When considered from a dynamical perspective, this is not an all or none problem. The existence of a structurally different emotional network could elicit a functional imbalance that crystallizes in functional variations in different sensory systems, eliciting specific types of synesthesia. Indeed, the information obtained from the use of different structural measures of the brain points in this direction. The existence of alterations in deep brain structures, both in gray matter (e.g., increased gray matter volume in the putamen) and white matter (e.g., decreased white matter volume and FA values in the thalamus) suggests that synesthesia does not depend only on cortical networks. This, together with (a) macrostructural variations (i.e., increased volume) in the parahippocampal gyrus (gray matter) and the temporal pole (white matter), which complement each other, (b) microstructural white matter findings (i. e., higher FA values), which reveal higher directionality of the fibers in the insula, anterior cingulate and middle frontal areas and (c) the absence of variations in modality-specific areas, reinforce the crucial role of other networks (e.g., emotional networks) in grapheme-color synesthesia.

It is certainly difficult to determine the causes for the existence of an unusually interconnected emotional network that we could call *Emotional Binding System*. However, this emotional hypothesis is consistent with the

neurochemical one. The psychopharmacology of synesthesia remains unknown, but the receptor S2a, and thus, the serotonin system has been claimed to be a good candidate to mediate synesthetic experiences (Brang and Ramachandran 2008). Serotonin is implicated in early stages of the nervous system development as well as in adult plasticity (Whitaker-Azmitia 2010), and therefore, physiological differences in this neurotransmitter system could contribute to the appearance of structural peculiarities in the synesthetic brain, including the neural circuits and brain structures involved in emotions. Future large-scale research assessing the emotional characteristics of synesthetes (not only in relation to synesthesia but to perception in general) will help clarify the relevance of the emotional component in the generation of unusual functioning of the sensory systems.

This study is no exception in having limitations. The first limitation has to do with the lack of a quantitative measure of the strength and valence of the emotional characteristics of our participants' synesthesia. Though the emotional strength of grapheme-color synesthesia has been described in the literature previously (Callejas et al. 2007), behavioral measures of the emotional component of synesthesia are still necessary to interpret these anatomical data and fully account for the emotional binding hypothesis. The second limitation concerns the sample size. Though this limitation has been minimized with the nonparametric statistical approach, it affects the extent to which the findings can be generalized beyond the cases studied. Nonetheless, results from small synesthetic samples (e.g., Hubbard et al. 2005 =6 synesthetes; Brang and Ramachandran 2008 =4 synesthetes) constitute the seed to explore new dimensions of synesthesia and thus go further in our understanding of the phenomenon. The third limitation is that none of our results survived correction for multiple comparisons, which is a common tendency in synesthesia studies (see Supplementary Material – Introduction: Table 1). In our case, both the use of an alternative statistical approach (nonparametric tests, given the size of our sample) and the finding of significant results even with a small spatial filter (4 mm), that is less likely to give significant results (Jones et al. 2005), account for the reliability of the reported data. Despite these limitations and other possible artifacts arising from methodological constraints, the combination of VBM and DTI has provided accurate information about the nature of gray and white matter in the brain of synesthetes and has revealed structural data that are relevant to find a bridge between developmental and acquired synesthesia.

In summary, our results are consistent with previous anatomical research in one of the canonical regions of interest (IPS) and, as we expected, reveal the existence of variations in emotion-related areas of the synesthetic brain. Additionally, increased gray matter volume in the

putamen and lower FA and white matter volume in the thalamus were observed. These findings favor the idea that, at least in our sample of *associator* synesthetes, the structural basis is not modality specific but distributed both at the cortical and subcortical level. The nonparametric statistical approach allows restricted inference about other populations. However, the data provided here will be useful for a better definition of the synesthetic experience, as it provides new insight into the neural basis of the still insufficiently explored but critical emotional component of synesthesia.

**Acknowledgments** We thank the participants and the technical staff at the 3T scanner facility of Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas for their indispensable collaboration in this study. Financial support was provided by Universidad Complutense de Madrid, Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas and Ministerio de Ciencia e Innovación PSI2009-14415-C03-03. The authors declare that they have no competing interests. This work conforms to Standard 8 of the American Psychological Association's Ethical Principles of Psychologist and Code of Conduct.

## References

- Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38(1):95–113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *Neuroimage* 26(3):839–851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Bargary G, Mitchell KJ (2008) Synaesthesia and cortical connectivity. *Trends Neurosci* 31(7):335–342. doi:10.1016/j.tins.2008.03.007
- Bartels A, Zeki S (2000) The neural basis of romantic love. *NeuroReport* 11(17):3829–3834. doi:10.1097/00001756-200011270-00046
- Beauchamp MS, Ro T (2008) Neural substrates of sound-touch synesthesia after a thalamic lesion. *J Neurosci* 28(50):13696–13702. doi:10.1523/jneurosci.3872-08.2008
- Brang D, Ramachandran VS (2008) Psychopharmacology of synesthesia; the role of serotonin S2a receptor activation. *Med Hypotheses* 70(4):903–904
- Calkins MW (1895) Synaesthesia (minor studies from Wellesley College). *Am J Psychol* 7(1):90–107
- Callejas A, Acosta A, Lupianez J (2007) Green love is ugly: emotions elicited by synesthetic grapheme-color perceptions. *Brain Res* 1127:99–107. doi:10.1016/j.brainres.2006.10.013
- Carrette L, Rios M, de la Gandara BS, Tapia M, Albert J, Lopez-Martin S, Alvarez-Linera J (2009) The striatum beyond reward: caudate responds intensely to unpleasant pictures. *Neuroscience* 164(4):1615–1622
- Cytowic RE (2002) Touching tastes, seeing smells and shaking up brain science. *Cerebrum* 4(3):7–26
- Cytowic ER, Eagleman DM (2009) *Wednesday is indigo blue: discovering the brain of synesthesia*. MIT Press, Cambridge
- Eagleman DM, Kagan AD, Nelson SS, Sagaram D, Sarma AK (2007) A standardized test battery for the study of synesthesia. *J Neurosci Meth* 159(1):139–145. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.07.012
- Eickhoff S, Stephan K, Mohlberg H, Grefkes C, Fink G, Amunts K, Zilles K (2005) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25(4):1325–1335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034



- Esterman M, Verstynen T, Robertson LC (2007) Attenuating illusory binding with TMS of the right parietal cortex. *Neuroimage* 35(3):1247–1255. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.039
- Fichtenholtz HM, Dean HL, Dillon DG, Yamasaki H, McCarthy G, LaBar KS (2004) Emotion-attention network interactions during a visual oddball task. *Brain Res Cogn Brain Res* 20(1):67–80. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.01.006
- Fornazzari L, Fischer CE, Ringer L, Schweizer TA (2011) 'Blue is music to my ears': multimodal synesthesias after a thalamic stroke. *Neurocase*. doi:10.1080/13554794.2011.608362
- Gazdzinski S, Durazzo TC, Mon A, Yeh PH, Meyerhoff DJ (2010) Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics—a multimodality magnetic resonance study. *Brain* 133(Pt 4):1043–1053. doi:10.1093/brain/awp343
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14(1 Pt 1):21–36. doi:10.1006/nimg.2001.0786
- Haines D (2011) *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections and systems*. 8th edn, Wolters Kluwer (Health)/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Hänggi J, Beeli G, Oechslin MS, Jäncke L (2008) The multiple synaesthete E.S.: neuroanatomical basis of interval-taste and tone-colour synaesthesia. *Neuroimage* 43(2):192–203. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.018
- Hänggi J, Wotruba D, Jancke L (2011) Globally altered structural brain network topology in grapheme-color synesthesia. *J Neurosci* 31(15):5816–5828. doi:10.1523/JNEUROSCI.0964-10.2011
- Hubbard EM (2007) Neurophysiology of synesthesia. *Curr Psychiatry Rep* 9(3):193–199
- Hubbard EM, Arman AC, Ramachandran VS, Boynton GM (2005) Individual differences among grapheme-color synesthetes: brain-behavior correlations. *Neuron* 45(6):975–985. doi:10.1016/j.neuron.2005.02.008
- Hubbard EM, Brang D, Ramachandran VS (2011) The cross-activation theory at 10. *J Neuropsychol* 5(2):152–177. doi:10.1111/j.1748-6653.2011.02014.x
- Hupé JM, Bordier C, Dojat M (2011) The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color-sensitive areas. *Cereb Cortex* 2(7):1622–1633. doi:10.1093/cercor/bhr236
- Jäncke L, Beeli G, Eulig C, Hänggi J (2009) The neuroanatomy of grapheme-color synesthesia. *Eur J Neurosci* 29(6):1287–1293. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06673.x
- Johansen-Berg H, Behrens TE, Sillery E, Ciccarelli O, Thompson AJ, Smith SM, Matthews PM (2005) Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex* 15(1):31–39. doi:10.1093/cercor/bhh105bhh105
- Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ (2005) The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage* 26(2):546–554. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.009
- Koski L, Paus T (2000) Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: a brain-mapping meta-analysis. *Exp Brain Res* 133(1):55–65. doi:10.1007/s002210000400
- Kunimatsu A, Itoh D, Nakata Y, Kunimatsu N, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Yoshida M, Minami M, Ohtomo K (2007) Utilization of diffusion tensor tractography in combination with spatial normalization to assess involvement of the corticospinal tract in capsular/pericapsular stroke: feasibility and clinical implications. *J Magn Reson Imaging* 26(6):1399–1404. doi:10.1002/jmri.20945
- Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB (2010) A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214(5–6):519–534. doi:10.1007/s00429-010-0255-z
- Kwok V, Niu Z, Kay P, Zhou K, Mo L, Jin Z, So KF, Tan LH (2011) Learning new color names produces rapid increase in grey matter in the intact adult human cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(16):6686–6688. doi:10.1073/pnas.1103217108
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE (1997) Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35(11):1437–1444
- Li W, He H, Lu J et al (2010) Evaluation of multiple voxel-based morphometry approaches and applications in the analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy. In: *Proceedings of the 5th international workshop on medical imaging and augmented reality*, Beijing, Sept 19–20, 2010, [http://www.miar.org/2010/files/MIAR2010\\_3-2.pdf](http://www.miar.org/2010/files/MIAR2010_3-2.pdf)
- Luria AR (2006) *Lectures in general psychology*. Piter Publishing House, Saint-Petersburg, pp 106–108 Reprinted from 1970-75 lectures
- Maddock RJ (1999) The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci* 22(7):310–316
- Mufson EJ, Mesulam MM, Pandya DN (1981) Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience* 6(7):1231–1248
- Muggleton N, Tsakanikos E, Walsh V, Ward J (2007) Disruption of synaesthesia following TMS of the right posterior parietal cortex. *Neuropsychologia* 45(7):1582–1585. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.11.021
- Naumer MJ, van den Bosch JJ (2009) Touching sounds: thalamocortical plasticity and the neural basis of multisensory integration. *J Neurophysiol* 102(1):7–8. doi:10.1152/jn.00209.2009
- Niccolai V, van Leeuwen TM, Blakemore C, Stoerig P (2012) Synaesthetic perception of colour and visual space in a blind subject: an fMRI case study. *Conscious Cogn* 21(2):889–899. doi:10.1016/j.concog.2012.03.010
- Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15(1):1–25. doi:10.1002/hbm.1058
- Nolte J, Angevine J (2007) *The human brain in photographs and diagrams*, 3rd edn. Mosby Elsevier, Philadelphia
- Nunn JA, Gregory LJ, Brammer M, Williams SCR, Parslow DM, Morgan MJ, Morris RG, Bullmore ET, Baron-Cohen S, Grey JA (2002) Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. *Nat Neurosci* 5(4):371–375. doi:10.1038/nn818
- Ochsner KN, Ray RR, Hughes B, McRae K, Cooper JC, Weber J, Gabrieli JD, Gross JJ (2009) Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. *Psychol Sci* 20(11):1322–1331. doi:10.1111/j.1467-9280.2009.02459.x
- Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007) The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130(7):1718–1731. doi:10.1093/brain/awm052
- Ramachandran VS, Hubbard EM (2001a) Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc Biol Sci* 268(1470):979–983. doi:10.1098/rspb.2000.1576
- Ramachandran VS, Hubbard EM (2001b) Synaesthesia: a window into perception, thought and language. *J. Conscious. Stud.* 8(12):3–34
- Rich A, Williams M, Puce A, Syngienotis A, Howard M, McGlone F, Mattingley J (2006) Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia* 44(14):2918–2925. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.024
- Rothen N, Nyffeler T, von Wartburg R, Muri R, Meier B (2010) Parieto-occipital suppression eliminates implicit bidirectionality in grapheme-colour synaesthesia. *Neuropsychologia* 48(12):3482–3487. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.032

- Rouw R, Scholte HS (2007) Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nat Neurosci* 10(6):792–797. doi:10.1038/nn1906
- Rouw R, Scholte HS (2010) Neural basis of individual differences in synesthetic experiences. *J Neurosci* 30(18):6205–6213. doi:10.1523/jneurosci.3444-09.2010
- Rubinov M, Sporns O, van Leeuwen C, Breakspear M (2009) Sym-biotic relationship between brain structure and dynamics. *BMC Neurosci* 10(1):55. doi:10.1186/1471-2202-10-55
- Shen S, Szameitat AJ, Sterr A (2007) VBM lesion detection depends on the normalization template: a study using simulated atrophy. *Magn Reson Imaging* 25(10):1385–1396. doi:S0730-725X(07)00231-7
- Sidoroff-Dorso AV (2012) Investigación sobre la sinestesia en Rusia: las artes y la Ciencia. In: De Córdoba MJ, Riccò D (eds) *Sinestesia. Los fundamentos teóricos, artísticos y científicos*. Imprenta Del Carmen, Granada
- Singh S, Modi S, Bagga D, Kaur P, Shankar LR, Khushu S (2012) Voxel-Based Morphometric Analysis in Hypothyroidism using DARTEL approach. *J Neuroendocrinol*. doi:10.1111/jne.12001
- Specht K, Laeng B (2011) An independent component analysis of fMRI data of grapheme-colour synaesthesia. *J Neuropsychol* 5(2):203–213. doi:10.1111/j.1748-6653.2011.02008.x
- Spector F, Maurer D (2009) Synesthesia: a new approach to understanding the development of perception. *Dev Psychol* 45(1):175–189. doi:10.1037/a0014171
- Sperling JM, Prvulovic D, Linden DE, Singer W, Stirn A (2006) Neuronal correlates of colour-graphemic synaesthesia: a fMRI study. *Cortex* 42(2):295–303. doi:10.1016/S0010-9452(08)70355-1
- Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD (2009) Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 30(9):2731–2745. doi:10.1002/hbm.20705
- Thompson E, Varela FJ (2001) Radical embodiment - neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci* 5(10):418–425
- van Leeuwen TM, den Ouden HE, Hagoort P (2011) Effective connectivity determines the nature of subjective experience in grapheme-color synesthesia. *J Neurosci* 31(27):9879–9884. doi:10.1523/JNEUROSCI.0569-11.2011
- Ward J (2004) Emotionally mediated synaesthesia. *Cogn Neuropsychol* 21(7):761–772. doi:10.1080/02643290342000393
- Weiss PH, Fink GR (2009) Grapheme-colour synaesthetes show increased grey matter volumes of parietal and fusiform cortex. *Brain* 132(1):65–70. doi:10.1093/brain/awn304
- Weiss PH, Shah NJ, Toni I, Zilles K, Fink GR (2001) Associating colours with people: a case of chromatic-lexical synaesthesia. *Cortex* 37(5):750–753
- Weiss PH, Zilles K, Fink GR (2005) When visual perception causes feeling: enhanced cross-modal processing in grapheme-color synesthesia. *Neuroimage* 28(4):859–868. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.052
- Whitaker-Azmitia P (2010) Serotonin and development. In: Müller C, Jacobs B (eds) *Handbook of behavioral neurobiology of serotonin vol 21. vol Handbook of behavioral neuroscience*. Elsevier, pp 309–323. doi:10.1016/b978-0-12-374634-4.00003-4
- Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G (2002) Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(17):11447–11451. doi:10.1073/pnas182176499182176499
- Zeki S, Romaya JP (2008) Neural correlates of hate. *PLoS ONE* 3(10):e3556. doi:10.1371/journal.pone.0003556





## **3.2. MATERIAL COMPLEMENTARIO**

### **Supplementary Material**



## **Supplementary Material - Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain – cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data.**

Helena Melero <sup>1,2</sup>, Ángel Peña-Melián<sup>3</sup>, Marcos Ríos-Lago <sup>4,5,6</sup> Gonzalo Pajares <sup>6</sup>, Juan Antonio Hernández-Tamames <sup>6,7</sup> and Juan Álvarez-Linera<sup>6,8</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. España.*

<sup>2</sup>*Departamento de Investigación, Desarrollo y Promoción. Fundación Internacional Artecittá. España.*

<sup>3</sup>*Departamento de Anatomía y Embriología Humana I. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.*

<sup>4</sup>*Departamento de Psicología Básica II. UNED. Madrid. España.*

<sup>5</sup>*Unidad de Daño Cerebral. Hospital Beata Mariana. Madrid. España.*

<sup>6</sup>*Laboratorio de Análisis de Imagen Médica. Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía. Madrid. España.*

<sup>7</sup>*Departamento de Tecnología Electrónica. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.*

<sup>8</sup>*Servicio de Neuroradiología. Hospital Ruber Internacional. Madrid. España.*

Corresponding author:

Helena Melero

[h.melero.c@gmail.com](mailto:h.melero.c@gmail.com)

## SUPPLEMENTARY MATERIAL - INTRODUCTION

Table 1. Summary of published data on the neuroanatomy of developmental grapheme-color synesthesia. In columns: reference (authors and date of publication of each study); grey matter differences regarding increased cortical volume, cortical thickness and surface area; white matter differences in regard to cortical volume and fractional anisotropy. MNI coordinates and p/t values (synesthetes > non-synesthetes) provided in each study. P values are uncorrected for multiple comparisons except where otherwise specified (FWE)

PUBLICATION	GREY MATTER DIFFERENCES			MNI COORD.	P VALUE/ Max t	WHITE MATTER DIFFERENCES		MNI COORD	P VALUE/ Max t
	Increased cortical volume	Increased cortical thickness	Increased surface area	x y z		Increased volume	Increased fractional anisotropy	x y z	
(Hupé et al. 2011)	No suprathreshold voxels	-	-	-	< 0.0001	R. Retrosplenial cortex L. Superior temporal sulcus	-	-	P <sub>FWE</sub> = 0.019 P <sub>FWE</sub> = 0.075
(Rouw and Scholte 2010)	L. Superior parietal (projectors+associators > controls)	-	-	-11 -58 61	3.5		-	-	-
(Jäncke et al. 2009)	<b>predicted</b> L. Calcarine sulcus/lingual gyrus R. Lingual gyrus intracalcarine cortex (V1) R. Fusiform gyrus	<b>Predicted</b> R. Calcarine sulcus (V2)/lingual gyrus R. Intracalcarine cortex (V1) R. Fusiform gyrus (anterior V4) extending into the anterior collateral transverse sulcus R. Lateral superior occipital cortex  <b>unexpected</b> L. Orbitofrontal cortex R. Central sulcus R. Rectal gyrus R. Middle temporal gyrus R. Postcentral gyrus R. Superior circular sulcus of insula  <b>predicted</b> L. Fusiform gyrus R. Lingual gyrus/ intracalcarine cortex (V1) R. Lateral occipital cortex R. Precuneus  <b>unexpected</b> L. Cingulate gyrus (main part) L. Superior circular sulcus of insula R. Inferior circular sulcus of insula R. Orbitofrontal cortex		18 -46 -5	0.0031		L. Hippocampus L. Optic radiation/ inferior fronto-occipital fasciculus L. Inferior fronto-occipital fasciculus L. Splenium of corpus callosum	-9 -33 -14	0.000051
				3 -69 8	0.0034			-35 -52 -4	0.000231
				34 -34 -25	0.0005				
				-9 -48 19	0.0052			-25 20 14	0.00041
				9 26 -22	0.0035			-12 -40 11	0.000004
				24 -51 -2	0.0002				
				5 -65 10	0.0011				
				29 -50 -14	0.0006				
				45 -79 21	0.0042				
				-23 12 -23	0.0013				
(Weiss and Fink 2009)	L. Caudal IPS	-	-	48 -6 41	0.0008	-	-	-	-
	R. Fusiform Gyrus (V4 as described by Rottschy et al. 2007)			10 25 -25	0.0023				
	L. Superior Temporal Sulcus			68 -15 -19	0.0031				
(Rouw and Scholte 2007)		-	-	61 -10 40	0.0039	-	-	-	-
				46 -14 22	0.0042				
				-39 -38 -35	0.0013				
				5 -76 9	0.0018				
				30 -86 7	0.0021				
				4 -59 27	0.0046				
				-6 20 29	0.0006				
				-35 -14 20	0.0047				
				40 -11 -13	0.0027				
				25 54 -14	0.0049				
				-24 -64 47	p svc < 0.05			-20 -25 55	3.7
				34 -69 -11	p svc < 0.05			21 -21 57	4.4
				45 -20 -8	0.001			-17 -61 55	4.8
								36 -40 -21	4.8

## SUPPLEMENTARY MATERIAL - METHODS

### Participants

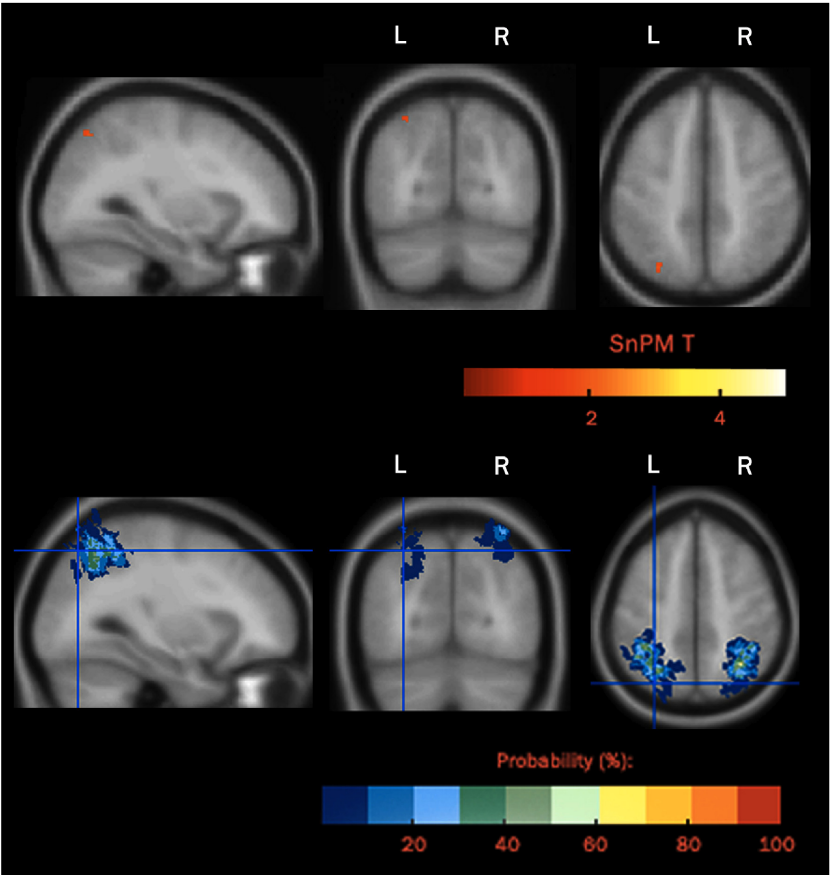
All synesthetes could be considered *associators* (Dixon et al. 2004) on the basis of their qualitative responses to Hubbard's Questionnaire and the quantitative measures provided by the Illustrated Synaesthetic Experience Questionnaire (ISEQ) (Skelton et al. 2009). In the ISEQ, only one synesthete obtained a score which classifies her as *undetermined*; nevertheless, her qualitative responses and the positive sign of her score suggest she is an *associator* synesthete. They all have a history of lifelong synesthesia. The group is heterogeneous regarding the types of synesthesia experimented besides grapheme-color. Also, they provide slightly different descriptions of the space where synesthesias appear. Some of them localize their color on a black screen inside their heads, while others see the color over a copy of the number in their mind, or just describe it as "something that is inside". One of the participants reports seeing moving colors and forms while listening to music; indeed, she projects her music synesthesia, though the color of her letters belong to the mind's eye and only a few times in her life have been projected. The group is homogeneous regarding the interplay between synesthesia and emotion: they all agree that emotions, be they negative or positive, can modify the intensity and peculiarities of their synesthetic experiences; for example, emotion can be the cause of an error in the concurrent elicited by some inducers and/or intensify or suppress synesthesia (see table 2 for detailed information about the sample).

Table 2. Detailed information about the participant's synesthesia. In columns: number assigned to each synesthete in the sample, lifelong experience, other family members experience synesthesia, localization of synesthesias, bidireccionality, other types of inducers beside graphemes (phonemes, dot sets, other modalities), impact of emotion and fatigue on the synesthetic experience

Synesthete	Lifelong Experience	Other synesthetes in the family	Gc Localized In Space	Bidireccionality	Phoneme Induces syn	Dot Sets Induces syn	Other Types Beside Gc	Other Types Localized In Space	Modified By Emotion and/or Fatigue
S01	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Sometimes	Yes
S02	Yes	No	Rarely	No	Sometimes	No	Yes	Yes	Yes
S03	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
S04	Yes	Don't Know	No	Sometimes	Yes	No	Yes	No	Yes
S05	Yes	Don't Know	No	Almost never	Yes	No	Yes	No	Yes
S06	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
S07	Yes	No	No	No	No	No	No	-	Yes
S08	Yes	Don't Know	No	No	No	No	Yes	No	Yes

# SUPPLEMENTARY MATERIAL - RESULTS

**Fig. 1** First row: Increased grey matter volume in the left IPS of synesthetes ( $p_{unc} < 0.01$ ; local maxima at  $x = -30$ ;  $y = -72$ ;  $z = 50$ ). Second row: Crosshair position at the significant local maxima depicted in first row. Shaded areas show a representation of the bilateral anterior IPS (IP3) at different probabilities as defined by the anatomy toolbox by Eickhoff et al. (2005)



## **SUPPLEMENTARY MATERIAL – REFERENCES**

Dixon MJ, Smilek D, Merikle PM (2004) Not all synaesthetes are created equal: projector versus associator synaesthetes. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4 (3):335-343. doi:doi:10.3758/CABN.4.3.335

Skelton R, Ludwig C, Mohr C (2009) A novel, illustrated questionnaire to distinguish projector and associator synaesthetes. *Cortex* 45 (6):721-729. doi:S0010-9452(08)00137-8 [pii] 10.1016/j.cortex.2008.02.006





# **CAPÍTULO IV**

## **De la Anatomía a la Función**



“El color  
yace en la frontera o límite del cuerpo,  
pero este límite no es una cosa real”

Aristóteles



## 4.1. RESUMEN EN ESPAÑOL DE LA PUBLICACIÓN

### Sinestesias acromáticas – un estudio con Resonancia Magnética Funcional.

**Referencia bibliográfica:** Melero, H., Rios-Lago, M., Pena-Melián, A. & Álvarez-Linera, J. (2014a) Achromatic synesthesias - A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, **98**, 416-424.

#### **Resumen:**

*Introducción* – La sinestesia grafema-color se describe como la asociación involuntaria, automática y consistente entre letras/números y colores concretos. Frecuentemente, estas asociaciones específicas poseen cualidades acromáticas (son grises, negras o blancas). Este trabajo constituye la primera investigación acerca de la base neural de las sinestesias acromáticas, así como de la relación de éstas con las sinestesias cromáticas y el efecto de congruencia acromática. Su objetivo consiste en comprender no sólo la naturaleza del color sinestésico sino también otros aspectos de la experiencia sinestésica (por ejemplo, el componente emocional).

*Metodología* – Para conseguir este objetivo se utilizó Imagen por Resonancia Magnética Funcional y se analizó el cerebro de 10 sinestésicos asociadores grafema-color y 10 participantes control. En el diseño experimental se emplearon dos tareas: una en la que se presentaron estímulos cromáticos y acromáticos (Mondrians) y otra en la que se utilizaron estímulos alfanuméricos que producían en los participantes sinestésicos experiencias de color con diferentes características; por un lado, inductores acromáticos que producían sinestesias acromáticas congruentes e incongruentes, así como sinestesias de color; por otro, inductores cromáticos que producían sinestesias cromáticas congruentes e incongruentes, así como sinestesias acromáticas. Para comparar la dinámica funcional del cerebro de ambos grupos (sinestésico y control) se utilizaron técnicas paramétricas de análisis estadístico.

## *Resultados –*

Tarea 1: Se realizó un primer análisis para investigar la sensibilidad de las áreas de color de los participantes (sinestésicos + controles) y se observó una significativa activación bilateral del giro fusiforme ante la visualización de Mondrians en color, en contraste con la de Mondrians acromáticos. Los análisis intergrupo no mostraron diferencias significativas.

Tarea 2: La comparación intergrupo mostró una mayor activación en diversas regiones del cerebro sinestésico, incluyendo áreas occipitales, temporales, parietales, frontales, insulares y cerebelares. Las comparaciones intra e intergrupo realizadas para conocer la relación entre la cromaticidad y la acromaticidad sinestésica y física, no mostraron resultados significativos. Asimismo, el efecto de congruencia no produjo variaciones funcionales observables.

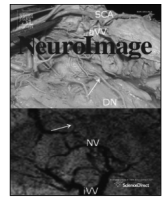
*Discusión –* La información obtenida a partir del análisis de la activación del cerebro en ambos grupos, sugiere que el color físico y el color sinestésico no comparten su base neural, resultados que concuerdan con la idea de que la sinestesia es unidireccional. El análisis de los datos obtenidos mediante la presentación de estímulos alfanuméricos que inducían sinestesia, confirma que la base funcional de la sinestesia grafema-color se encuentra distribuida en el cerebro y refleja diferentes dimensiones de la experiencia sinestésica: un componente perceptivo, otro atencional/integrador y un componente emocional. La ausencia de resultados que justifiquen funcionalmente el efecto de congruencia ha motivado una reinterpretación del mismo, para comprender sus características fenomenológicas y abordar su estudio con respecto a otras modalidades de sinestesia. Asimismo, el análisis de las sinestesias acromáticas ha proporcionado nueva evidencia empírica en favor del Modelo de Integración Emocional, una línea de interpretación que proporciona un nexo de unión entre la sinestesia grafema-color y otras modalidades del fenómeno.

## **4.2. PUBLICACIÓN**

**Achromatic Synesthesias  
A Functional Magnetic Resonance Imaging Study**







## Achromatic synesthesias – A functional magnetic resonance imaging study

H. Melero<sup>a,b,\*</sup>, M. Ríos-Lago<sup>c,d,e</sup>, A. Peña-Melián<sup>f</sup>, J. Álvarez-Linera<sup>e,g</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, 28223, Spain

<sup>b</sup> Departamento de Investigación, Desarrollo y Promoción, Fundación Internacional Artecittá, Spain

<sup>c</sup> Departamento de Psicología Básica II, UNED, Madrid 28040, Spain

<sup>d</sup> Unidad de daño Cerebral, Hospital Beata María Ana, Madrid 28007, Spain

<sup>e</sup> Laboratorio de Análisis de Imagen Médica, Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid 28031, Spain

<sup>f</sup> Departamento de Anatomía y Embriología Humana I, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, 28040, Spain

<sup>g</sup> Servicio de Neurorradiología, Hospital Ruber Internacional, Madrid 28034, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 9 May 2014

Available online 16 May 2014

#### Keywords:

Achromatic synesthesias  
The congruency effect  
Emotional binding theory

### ABSTRACT

Grapheme–color synesthetes experience consistent, automatic and idiosyncratic colors associated with specific letters and numbers. Frequently, these specific associations exhibit achromatic synesthetic qualities (e.g. white, black or gray). In this study, we have investigated for the first time the neural basis of achromatic synesthesias, their relationship to chromatic synesthesias and the achromatic congruency effect in order to understand not only synesthetic color but also other components of the synesthetic experience. To achieve this aim, functional magnetic resonance imaging experiments were performed in a group of *associator* grapheme–color synesthetes and matched controls who were stimulated with *real* chromatic and achromatic stimuli (Mondrians), and with letters and numbers that elicited different types of grapheme–color synesthesias (i.e. chromatic and achromatic *inducers* which elicited chromatic but also achromatic synesthesias, as well as congruent and incongruent ones). The information derived from the analysis of Mondrians and chromatic/achromatic synesthesias suggests that *real* and synesthetic colors/achromaticity do not fully share neural mechanisms. The whole-brain analysis of BOLD signals in response to the complete set of synesthetic *inducers* revealed that the functional peculiarities of the synesthetic brain are distributed, and reflect different components of the synesthetic experience: a perceptual component, an (attentional) feature binding component, and an emotional component. Additionally, the inclusion of achromatic experiences has provided new evidence in favor of the emotional binding theory, a line of interpretation which constitutes a bridge between grapheme–color synesthesia and other developmental modalities of the phenomenon.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Synesthesia is a neural phenomenon in which sensory and/or conceptual stimuli elicit unusual perceptions. Grapheme–color synesthesia has been described as a phenomenon in which achromatic (white, black or gray) letters and/or numbers elicit the perception of colors (Dixon et al., 2004; Erskine et al., 2012; Hupé et al., 2011; Kim et al., 2006; Marks, 2011; Rich et al., 2006), i.e. achromatic graphemes (achromatic *inducers*) elicit synesthetic experiences of color (chromatic *concurrents*). Nevertheless, chromatic graphemes (e.g. labels, electric signs) also act

like *inducers* and grapheme–color synesthetes self reports usually include one or more achromatic *concurrents* (e.g. X is black). Research on the prevalence of specific associations between graphemes and colors reports a generalized tendency to perceive some letters and numbers as non-hued: 78% of 172 grapheme–color synesthetes saw the letter I as achromatic and 75% the letter O as achromatic (Day, 2005); 56% of synesthetes experienced white for the letter O and 60% saw white for the number 1 while 20% saw it black (Rich et al., 2005; Simner et al., 2006). This tendency seems to appear in non-synesthetes as well, who chose black, gray and white for the letters X, Z and I, and white for the number 1 (Rich et al., 2005).

Given the high prevalence of color synesthesias (relative frequency of color *concurrents* = 87%; Hochel and Milán, 2008), functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies on grapheme–color synesthesia have usually stimulated participants with achromatic graphemes that elicited color (Hubbard et al., 2005; Hupé et al., 2011) and, to our knowledge, only one study included graphemes that elicited achromatic

**Abbreviations:** ISEQ, Illustrated Synesthetic Experience Questionnaire; ANOVA, analysis of variance; ACE, alien-color-effect; ACG, anterior cingulate gyrus; MFG, middle frontal gyrus; SMA, supplementary motor area; ToM, theory of mind.

\* Corresponding author at: Departamento de Psicobiología, Universidad Complutense de Madrid, Campus de Somosaguas, Pozuelo de Alarcón, Madrid 28223, Spain.

E-mail address: [hmelero@ucm.es](mailto:hmelero@ucm.es) (H. Melero).

synesthesias (Sperling et al., 2006). Additionally, the congruency and incongruency effects, which are the result of the match or mismatch between the physical nature of a stimulus and the synesthetic *photism* associated with it, have been investigated (Niccolai et al., 2012a; van Leeuwen et al., 2010; Weiss et al., 2005), but achromatic incongruency was not included. The results from research centered in color *concurrents* suggested that color areas (the V4 complex: Bartels and Zeki, 2000; V8: Hadjikhani et al., 1998; V4v: Sereno et al., 1995) could be at the root of grapheme–color synesthesia, probably due to the implication of higher order regions, such as the parietal cortex, which could bind color and form (Hubbard et al., 2011). Nonetheless, functional and anatomical evidence to this respect is not conclusive (see Hupé et al., 2011) and the nature of synesthetic color is still uncertain.

In recent years, the link between *real* and synesthetic colors has been studied from different perspectives. Experiments on brightness contrast and chromatic adaptation suggest that early visual mechanisms do not contribute to synesthetic color experiences (Hong and Blake, 2008). In 2010, a repetition suppression paradigm was applied in order to test the ability of synesthetic color to suppress BOLD effects for real color (van Leeuwen et al., 2010). The absence of the suppression effects led to the conclusion that the two types of colors do not fully share neural mechanisms. More recently, a behavioral experiment revealed that synesthetic colors are not affected by the mechanisms of color constancy (Erskine et al., 2012).

In this study, we investigated the neural basis of achromatic synesthesias and their link to chromatic ones, including the congruency effect. To achieve this aim, BOLD signals were measured while participants performed a *real* color task (i.e. Mondrians task) and a synesthetic color task consisting of a varied set of synesthetic *inducers*. These included chromatic and achromatic *inducers* that induce congruent synesthesias (real color/achromaticity matches the perceived synesthetic *photism* for each synesthete) and incongruent synesthesias (real color/achromaticity mismatches the perceived synesthetic *photism* for each synesthete), but also chromatic *inducers* that induce achromatic experiences (e.g. a real red letter O, which induces the synesthetic color white) and vice versa (e.g. a real gray letter A, which induces the synesthetic color red). This varied set of stimuli and a whole-brain analysis allowed us to investigate the neural basis of grapheme–color synesthesia considering, for the first time, all the different types of *inducer–concurrent* associations. This approach aimed to understand other essential aspects of the synesthetic experience (e.g. the emotional component) whose neural basis could lie outside color areas.

Additionally, given that one of the main debates about the neural basis of grapheme–color synesthesia revolves around the implication of the color centers, the differences between chromatic and achromatic synesthesias were investigated. Color areas show greater activation when participants are stimulated with chromatic stimuli (i.e. chromatic Mondrians) in contrast to achromatic ones, when luminance remains constant (Bartels and Zeki, 2000). Following this reasoning, if the color areas should participate in grapheme–color synesthesia, their activation would be less prominent when stimuli that elicit achromatic *concurrents* appear. This hypothesis was tested in order to understand if chromatic and achromatic synesthesias behave like real chromatic and achromatic stimuli. Finally, the neural basis of the congruency effect was analyzed including the neural responses to congruent and incongruent achromatic *inducers*.

## Material and methods

### Participants

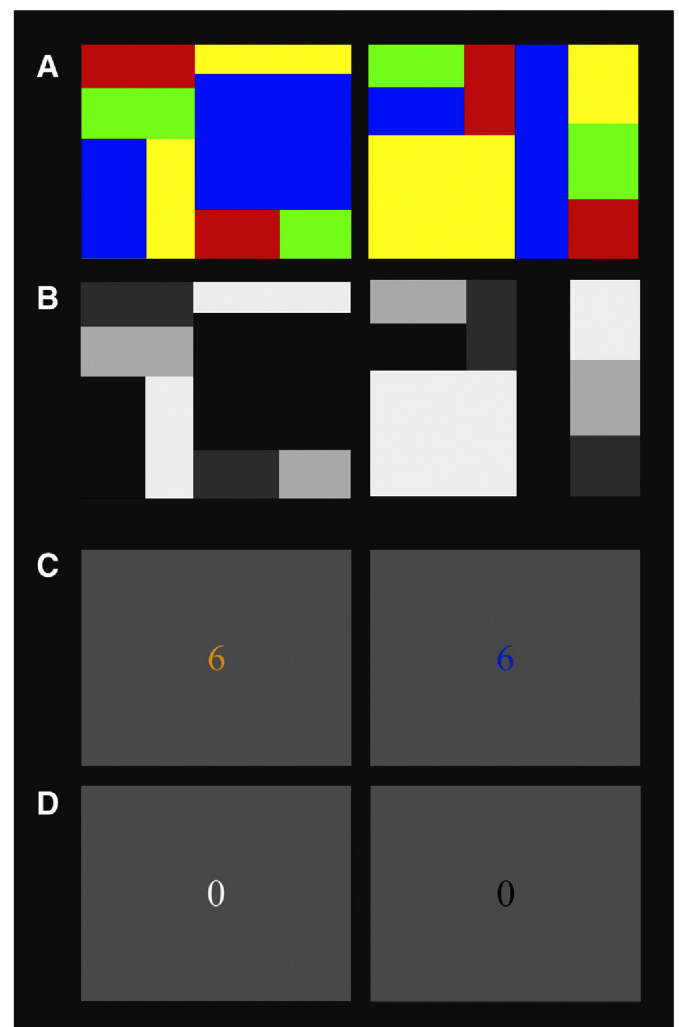
Ten synesthetes and ten controls matched by age (synesthetes' mean age =  $25.1 \pm 5.46$ ; controls' mean age =  $26.4 \pm 6.16$ ), sex (synesthetes: 7 women and 3 men; controls: 7 women and 3 men), handedness (self-reported hand preference: right hand) and education

(self-reported education level: higher education) participated in this study. All participants completed the Synesthesia Battery grapheme–color task (Eagleman et al., 2007). Every synesthete scored below 1 and every control participant scored well above 2. Only those subjects who affirmed that they never experienced any of the synesthesias described in the battery were selected for the control group. The Illustrated Synesthetic Experience Questionnaire (ISEQ) (Skelton et al., 2007) classified all synesthetes as *associators* (Dixon et al., 2004). The participants had no history of neurological, neurophysiological nor psychiatric illness and none of them reported drug abuse. They all had normal or corrected-to-normal visual acuity. Subjects were informed of the purpose of the investigation before the experimental session and signed a consent form according to the Declaration of Helsinki.

### fMRI stimuli

fMRI data were recorded in a single session, in which participants performed two different tasks. Stimuli for each task were designed using Adobe Photoshop 8.0 software and presented in different series, as described below.

In the first series (second series for half of the subjects and their matched controls), participants viewed chromatic and grayscale luminance-matched Mondrians (Figs. 1A and B) similar to those used in



**Fig. 1.** Examples of stimuli. A: color Mondrians; B: grayscale luminance-matched Mondrians; C: chromatic alphanumeric stimuli in their congruent and incongruent versions; D: achromatic alphanumeric stimuli in their congruent and incongruent versions.

previous synesthesia research (Nunn et al., 2002; Rich et al., 2006; Sperling et al., 2006). In the present study, this task was administered in order to investigate intergroup differences in color processing, given the behavioral evidence about enhanced color sensitivity in synesthetes (Banissy et al., 2009). To create the total set of Mondrians, four models were drawn using colored squares and rectangles in red, green, blue or yellow (RGB values: a) red: 255, 0, 0, b) green: 0, 255, 0, c) blue: 0, 0, 255 and d) yellow: 255, 255, 0). These four original models were rotated to create 16 color models that were subsequently transformed to grayscale to obtain their achromatic versions (32 stimuli in total = 16 chromatic Mondrians and 16 achromatic Mondrians). Mondrians were presented to participants in an AB boxcar design (blocks of each type = 9; stimuli per block = 16; block duration = 24.4 s; stimuli duration = 1000 ms; interstimuli interval (ISI) = 450/500/550/600 ms; total run time = 7 min and 19.2 s). A gray interstimuli screen (RGB values: 128, 128, 128) was used to avoid motion cues at transitions to new spatial patterns.

In the second series, synesthetes and their matched controls viewed alphanumeric stimuli (Figs. 1C and D) that elicited different grapheme–color synesthetic experiences (chromatic/achromatic, congruent/incongruent) in order to investigate the neural network that underlies grapheme–color synesthesia. The alphanumeric stimuli were designed specifically for each synesthete (and matched control) and divided into six experimental conditions that differ in: a) real chromaticity and b) nature of the synesthetic *photism* associated with each letter/number (Table 1 shows the defining characteristics of each condition and examples of each one). Congruent stimuli (experimental conditions 1 and 5) were designed using the color chosen for each grapheme by each synesthete in the Synesthesia Battery (Eagleman et al., 2007). For this purpose, only the 8 alphanumeric stimuli with the highest consistency value in the results (the Synesthesia Battery) of each synesthete were chosen, in order to maximize the congruency effect. The stimuli were chosen taking into account the color they elicited, so that the synesthetic colors that each synesthete would experience during the task were as varied as possible (e.g. red, green, blue, yellow...). Given that the number of alphanumeric stimuli which elicited achromatic synesthesias was small, only 4 achromatic stimuli were selected. Nevertheless, they appeared twice in the proper experimental condition in order to guarantee that every block included the same number of stimuli. Inverse colored versions of the congruent-color graphemes and the congruent-achromatic graphemes were created for experimental conditions 2 and 6. The inverse color transformation was aimed at maximizing the incongruency effect, given that real color produces the highest interference in behavioral tasks when it is opponent to synesthetic color (Nikolic et al., 2007). Achromatic versions of the congruent-color graphemes were created for experimental condition 3. Graphemes that elicited achromatic synesthesias were also presented in the four colors that were used to create the Mondrians (experimental condition 4). Whereas inverse-color or inverse-achromatic stimuli were considered incongruent, color stimuli that elicited achromatic

synesthesias and conversely achromatic stimuli that elicited colors were considered undefined in regard to congruency.

Alphanumeric stimuli were presented in a block design (blocks of each type = 5; stimuli per block = 16; block duration = 25 s; stimuli duration = 1000 ms; interstimuli interval (ISI) = 450/525/600/675 ms; total run time = 14 min and 34.8 s). In each stimulus, a 200-point letter or number appeared over a middle gray background (RGB values: 128, 128, 128). Middle gray was chosen for the background as it provided enough contrast for all the stimuli presented, both chromatic and achromatic (i.e. black, white, red...). In the alphanumeric part of the study subjects were instructed to press a button on a device held in their right hand whenever a number appeared, and a button in their left hand whenever a letter appeared (half of the synesthetes and their matched controls did it conversely to control for handedness effects). This task had a twofold aim: first of all, it was designed to help maintain the level of attention necessary to elicit a synesthetic experience (Mattingley et al., 2006); secondly, this specific task was chosen because its nature exhibits a superordinate level (Gauthier et al., 2010) (i.e. stimuli reach categorization stages: letter vs. number) and thus, it resembles everyday experience of perceiving letters and numbers, i.e. the context in which synesthesia usually occurs.

#### fMRI study

The fMRI data were acquired on a 3.0 T Signa HDx MR scanner (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) with an eight-channel head coil (GE Coils, Cleveland, OH). Head motion was minimized with a vacuum-pack system molded to fit each subject. The SuperLab 4.0 software package (Cedrus Corporation, www.cedrus.com) was used for stimuli presentation. Stimuli were presented to participants in two different series through optic-fiber-based glasses (MRVision 2000 ultra, Resonance Technology, Inc., Northridge, USA) connected to the stimulation computer. Responses to the second series were registered with Lumina LP400 response pads for fMRI.

Functional images were obtained using a T2\* weighted echo-planar imaging (EPI) sequence (echo time = 34 ms; flip angle = 90°; matrix size = 128 × 128; field of view = 24 × 24 cm; repetition time = 3 s). Thirty-nine contiguous axial slices (3 mm thickness) covering the whole brain were acquired. A total of 165 scans in the Mondrians series and 325 scans in the alphanumeric series were recorded for each participant in a single session, with the first five volumes of each series subsequently discarded to allow for T1 equilibration effects. The data were analyzed using a general linear model in SPM8 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London*; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implemented in MATLAB 7 (Mathworks, Inc.). Individual scans were i) spatially realigned and unwarped to compensate for head-movement; ii) corrected for differences in slice acquisition time (number of slices = 39, TR = 3 s); iii) spatially normalized to the EPI template supplied with SPM8, based upon the Montreal Neurological Institute (MNI) reference brain (Evans et al., 1993) and iv)

**Table 1**

Characteristics of the stimuli presented in each condition of the alphanumeric task, regarding real chromaticity (achromatic and chromatic), the nature of the synesthetic photism associated with each letter/number (achromatic and chromatic), and the congruency between them (congruent, incongruent and neutral). Last column shows examples of alphanumeric stimuli in each experimental condition.

Condition	Real appearance		Synesthetic photism		Stimuli-photism congruency			Examples
	Chromaticity		Chromaticity					
	Achromatic	Chromatic	Achromatic	Chromatic	Congruent	Incongruent	Undefined	
01	✓		✓		✓			0
02	✓		✓			✓		0
03	✓			✓			✓	2
04		✓	✓				✓	0
05		✓		✓	✓			2
06		✓		✓		✓		0

spatially smoothed to reduce noise and to compensate for anatomical inter-subject variability (Gaussian filter of 8 mm FWHM), using standard SPM methods.

Population inference was done in a two-stage procedure. In the first stage, a subject-specific analysis was carried out where the BOLD response for each voxel and experimental condition was modeled by a boxcar waveform convolved with a canonical hemodynamic response function plus temporal and dispersion derivatives. Statistical parametric maps of the *t*-statistic (SPM<sub>t</sub>) were generated for each subject and experimental condition, and the contrast images were stored. In the second stage, a  $2 \times 2$  (Group  $\times$  Mondrians) ANOVA was used to analyze data from task 1. Post hoc contrasts (*t*-statistic maps within the ANOVA model;  $p_{FWE} < 0.05$ ) were carried out in order to specify which of the two levels of each factor accounted for the effects detected by the *F* contrasts. Data from task 2 were analyzed using *t*-tests ( $p_{FWE} < 0.05$ ), aiming at identifying the regions of the brain that contribute to synesthesia. Two sample *t*-tests were used to compare groups (synesthetes and controls) and one sample *t*-tests were used for intragroup analyses. Additionally, the regions of activation common to both tasks (inclusive mask analysis) were investigated. Anatomical identification was performed via XjView 8 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>). In addition, the neuroanatomy atlases by Haines (2011) and Nolte and Angevine (2007) were consulted.

## Results

### Task 1: Mondrians

ANOVA was performed in order to test the differential sensitivity of color areas to *real* chromatic and achromatic stimuli in our sample. This

analysis (Factor 1 = Group; two levels = controls and synesthetes; Factor 2 = Mondrians; two levels: chromatic and achromatic) resulted in a significant main effect of Mondrians ( $F_{1,36} = 30.83$ ,  $p_{FWE} < 0.05$ ). A post-hoc *t*-test ( $p_{FWE} < 0.05$ ) revealed differential activity (chromatic Mondrians  $>$  achromatic Mondrians) in the bilateral fusiform gyrus (right local maxima at  $x = 46$ ;  $y = -32$ ;  $z = 36$ ;  $t = 7.53$ ; left local maxima at  $x = -32$ ;  $y = -54$ ;  $z = -20$ ;  $t = 9.27$ ). ANOVA yielded no significant main effect of the factor Group and no interaction. Therefore, we assume that *real* chromaticity and *real* achromaticity per se do not elicit significantly different activations in the synesthetic brain.

### Task 2: Alphanumeric stimuli

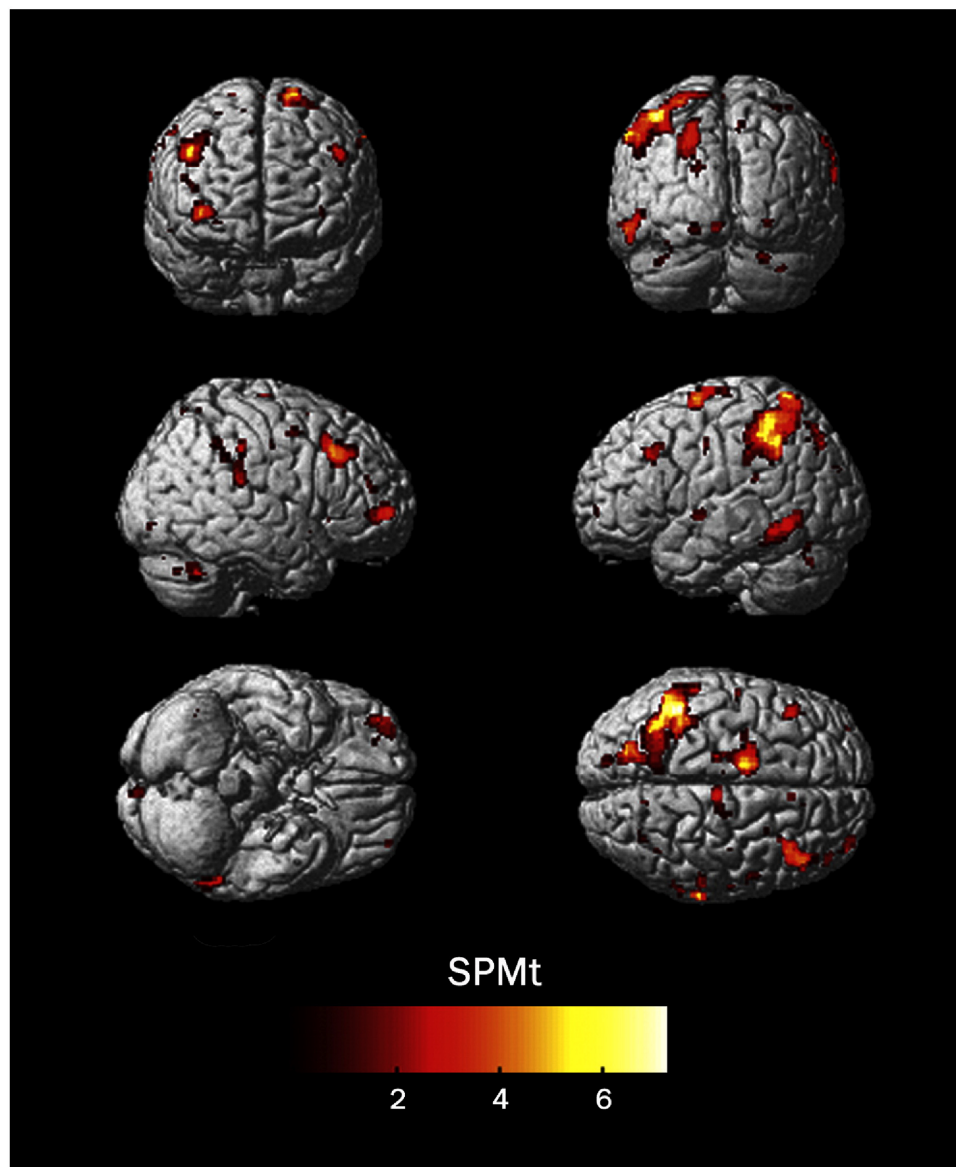
In order to investigate the neural basis of grapheme–color synesthesia, brain activation was analyzed including all the experimental conditions of the alphanumeric task (Table 1). This analysis maximized the amount of data available and guaranteed that the functional model derived from the data could account for grapheme–color synesthesia as it occurs in everyday life (i.e. including all types of *inducer–concurrent* associations: chromatic and achromatic, congruent and incongruent ones). The synesthetic brain exhibited a distributed pattern of differential activation (whole-brain; synesthetes  $>$  controls;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level) in several regions of the brain (Table 2 and Fig. 2). The greatest clusters ( $>200$  vx) appeared in the parietal lobe, the supplementary motor area, the middle frontal gyrus and the inferior temporal cortex. These results were compared with the clusters found in the bilateral fusiform gyrus in response to chromatic Mondrians in our sample. The *t*-map obtained in the Mondrians analysis (chromatic Mondrians  $>$  achromatic Mondrians contrast) was used to create a mask image that was applied to the analysis of the second task (inclusive

**Table 2**

Fmri activations for the synesthetic task (whole-brain; synesthetes  $>$  controls;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level). In columns: Region (derived from XjView 8 software: <http://www.alivelearn.net/xjview8/>), brain hemisphere (left or right), cluster size in voxels, MNI coordinates, *t* value and *p* value (corrected for multiple comparisons).

Region	Hemisphere	Cluster size (vx)	MNI coordinates x y z	<i>t</i> value	<i>p</i> value (corrected)
Occipital					
Calcarine sulcus	L	26	−4 −94 −10	5.32	0.012
Cuneus BA19	L	29	−16 −88 26	5.09	0.011
Temporal					
Inferior temporal gyrus BA37	L	242	−58 −54 −14	6.59	<0.001
Lingual gyrus	R	44	−18 −82 −12	6.06	0.007
Superior temporal gyrus	L	30	−52 −4 −2	5.35	0.010
Parietal					
Inferior/superior parietal lobe	L	1896	−42 −36 34	7.67	<0.001
Superior parietal lobe	R	9	32 −66 64	5.38	0.025
Supramarginal gyrus	R	136	68 −32 22	7.44	0.001
Precuneus BA7	L	301	−22 −72 42	6.68	<0.001
	R	15	10 −64 50	5.08	0.019
Frontal					
Supplementary motor area	L	372	−12 −4 64	7.78	<0.001
	R	12	8 24 48	4.90	0.021
Anterior cingulate gyrus BA24	R	18	10 −2 48	5.36	0.016
Middle frontal gyrus BA9	R	339	46 32 38	6.82	<0.001
	R	146	38 56 2	6.19	0.001
	L	91	−46 24 34	5.66	0.002
Precentral gyrus BA6	R	84	12 −22 72	5.91	0.002
	L	20	−56 −8 40	4.99	0.015
Dorsolateral prefrontal cortex BA46	R	21	42 46 16	5.01	0.014
Orbitofrontal cortex BA10	L	8	−36 56 0	5.02	0.026
	R	5	28 50 −6	4.87	0.031
Insula					
Insula/ inferior frontal gyrus BA 47	R	15	32 20 −4	4.96	0.019
Insula BA13	L	14	−56 −38 20	4.85	0.019
Cerebellum					
Anterior cerebellum	R	117	36 −60 −32	5.95	0.001
	L	2	−32 −42 −28	4.70	0.039
Posterior cerebellum	R	27	24 −76 −28	5.21	0.012
	L	9	−38 −72 −30	4.82	0.026





**Fig. 2.** Areas of the synesthetic brain which participate in grapheme–color synesthesia (whole-brain; synesthetes > controls;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level). First row: anterior and posterior views; second row: right and left views; third row: inferior and superior views.

mask analysis) in SPM ( $p_{FWE} < 0.05$ ). This analysis revealed no overlapping of results.

#### *Real and synesthetic relations between chromatic and achromatic stimuli*

Intra- and intergroup analyses were performed in order to test the functional differences between chromatic and achromatic synesthesias. Intragroup analysis (one sample *t*-test; synesthetes: achromatic stimuli inducing colors > achromatic stimuli inducing congruent achromatic synesthesias: whole brain analysis;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level) and intergroup analysis (two sample *t*-test; synesthetes > controls: achromatic stimuli inducing colors > achromatic stimuli inducing congruent achromatic synesthesias; whole brain analysis;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level) revealed no significant differences.

#### *Synesthetic incongruency*

Inter- and intragroup comparisons of incongruency (whole-brain analysis; congruent stimuli (experimental condition 1 + experimental condition 5) > incongruent stimuli (experimental condition

2 + experimental condition 6) and vice versa;  $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level) did not reveal any significant clusters.

#### **Discussion**

Grapheme–color synesthesia is a complex phenomenon that exhibits a neuroanatomical and functional basis. The anatomical investigation of the phenomenon has provided evidence of distributed structural peculiarities, both at the cortical and subcortical levels (Hänggi et al., 2011; Hupé et al., 2011; Jäncke et al., 2009; Melero et al., 2013; Rouw and Scholte, 2007, 2010; Weiss and Fink, 2009). Functional experiments opened a debate on the role of color areas and binding systems, which helped define explanatory neurocognitive models. At this point, the functional analysis of other grapheme–color experiences (i.e. achromatic synesthesias) has provided new insight into the role of color areas and the nature of synesthetic color. *Real* color processing exhibits the same neural mechanisms in synesthetes and controls whereas synesthetic color recruits a differential distributed network which includes neural components related to different dimensions of the synesthetic experience. This analysis has reinforced the idea

that *real* color and synesthetic color do not fully share neural mechanisms and that more extensive networks underlie the dynamics of the synesthetic brain.

#### *Real chromatic and achromatic perceptions*

The analysis of BOLD signals in response to *real* color stimuli (i.e. color Mondrians) revealed the expected pattern of activation in the bilateral fusiform gyrus of our participants, consistently with the literature about color vision (Bartels and Zeki, 2000; Hadjikhani et al., 1998; Sereno et al., 1995) and the results obtained in the Mondrians task in synesthesia research (Gray et al., 2006; Nunn et al., 2002; Rich et al., 2006). It is noteworthy that, in the present data, the cluster in the left is more significant. Left lateralization in this same task was found in alien-color-effect (ACE) synesthetes (Gray et al., 2006) and in non-synesthetic populations which exhibit bilateral activation of fusiform and lingual gyrus, but more prominently on the left side (Gray et al., 2006; Lueck et al., 1989; Zeki et al., 1991). Nonetheless, caution must be taken when interpreting lateralized results, given that the inverse tendency has also been described. For example, there exists empirical evidence of right lateralization in tasks of color perception in non-synesthetic populations, especially when the stimuli are primary colors (i.e. red, green, blue and yellow) (Njemanze et al., 1992; Trkanjec and Demarin, 2007). Likewise, grapheme–color synesthetes (Rich et al., 2006), colored-hearing synesthetes (Nunn et al., 2002) and non-ACE synesthetes (Gray et al., 2006) exhibited right lateralization in the Mondrians task.

Given that grapheme–color synesthesia research has focused on achromatic graphemes that elicited color (Hubbard et al., 2005; Hupé et al., 2011), we considered it important to investigate if *real* achromaticity elicited a differential response in the synesthetic brain, i.e. if the achromatic nature of graphemes elicited differential activation in the absence of symbolic (graphemic) content. ANOVA (task 1) revealed that chromatic and achromatic stimuli do not elicit differential activation in the synesthetic brain per se, failing to provide functional evidence for the enhanced color sensitivity of synesthetes reported in behavioral studies (Banissy et al., 2009). Additionally, these data do not support the existence of a bidirectional experience (e.g. achromatic stimuli–grapheme), an idea that agrees with the different qualitative nature of *real* and synesthetic colors and with the subjective reports of our participants about the unidirectionality of their synesthesia.

#### *The synesthetic network*

The inclusion of different grapheme–color modalities in the functional analysis of the synesthetic brain has provided significant data in a wide variety of areas. Consequently, the patterns of activation related to synesthesia seem distributed rather than confined to specific sensory areas. These data are consistent with previous functional (Sinke et al., 2012) and anatomical data (Hänggi et al., 2011) and also with the idea that different cognitive functions configure the unified synesthetic experience. These functions include: sensory processes, (attentional) feature binding processes and cognitive control processes (Dovern et al., 2012; Rouw et al., 2011).

#### *Sensory processes*

In the case of grapheme–color synesthesia, both the *inducer* and the *concurrent* belong to the visual domain, so activation specific to sensory processes is expected in visual areas. Both striate and extrastriate areas showed differential activation in our sample. The calcarine sulcus has shown anatomical variations (Hänggi et al., 2008; Jäncke et al., 2009) and differential activation in *projector* synesthetes (Rouw and Scholte, 2010) previously. In the present study, only *associators* were investigated, and thus this activation cannot be attributed to the projected nature of the synesthetic *concurrents* (bound to an object–grapheme

– in external space: Rouw and Scholte, 2010). Recent empirical evidence confirms the role of V1 in color processing and defies the modular view, pointing out the inextricable link between color and form in visual cortical processing (Shapley and Hawken, 2011). In line with this approach, unusual activations in the calcarine sulcus may be related to synesthetic binding itself, independently of its spatial location (i.e. even if the binding of color and form occurs in the *mind's eye*). Additionally, this activation may be interpreted as the result of the influence that the whole network exerts on the visual process itself (i.e. homomodal – visual to visual – synesthesia). This is coherent with EEG data, which suggested that early cognitive processes distinguish cross-modal synesthetic perceptions from acquired associations (Nicolai et al., 2012a).

The implication of V4 in synesthesia has been discussed recently on the basis of essential methodological suggestions (Hupé et al., 2011). These suggestions include the recommendation of the use of correction for multiple comparisons. In the present study, despite the small size of the sample ( $N = 20$ ), fusiform differential activations in synesthetes overcome correction for multiple comparisons ( $p_{FWE} < 0.05$  at the cluster level). It is important to stress that inclusive mask analysis revealed no overlapping between the inferior temporal clusters reported in the synesthetic task and those that showed specific color activations in the Mondrians task. This constitutes additional evidence that the neural mechanisms that underlie *real* and synesthetic colors are not identical (Hupé et al., 2011; van Leeuwen et al., 2010). In order to differentiate the purely sensory components of the phenomenon (e.g. line orientation processing and/or *real* ink color processing) from the complex experience of synesthetic *concurrents*, hereinafter we will use the term *perceptual process* to describe this component.

#### *(Attentional) feature binding processes*

There is consistent functional and anatomical evidence on the implication of the parietal lobe in grapheme–color synesthesia and its role in *hyperbinding* (Rouw et al., 2011). Likewise, in the present data, the left superior parietal lobe is one of the differentially activated areas during the synesthetic task. Interestingly, the inferior parietal lobe (BA7) has shown differential activation and increased functional connectivity (between the parietal and primary visual cortices) in grapheme–color synesthetes (Sinke et al., 2012). Additionally, the supramarginal gyrus has been described as part of the lateral parietal network which differentiated synesthetes and controls (Dovern et al., 2012). These results reinforce the idea that, in grapheme–color synesthesia, perceptual processes are linked to higher order networks that contribute to the qualitative experience of color/achromaticity. The parietal clusters reported here may be part of one of these networks, reflecting the attentional component that, according to behavioral (Mattingley et al., 2006) and neuroimaging studies (Sinke et al., 2012), is crucial in the eliciting of synesthetic *concurrents*.

#### *Cognitive control processes*

Differential activity in the frontal and parietal cortices of synesthetes has been interpreted as a component of cognitive control (Rouw et al., 2011; Specht and Laeng, 2011), which reflects the conflict between physically evoked and synesthetic color. Nonetheless, recent empirical evidence does not allow establishing a relation between executive functions and synesthesia (Rouw et al., 2013), which suggests that the findings which were interpreted from this perspective may be reflecting other components of the synesthetic experience, or alternatively, other cognitive domains not directly related to synesthesia. This is the case of the anterior cingulate gyrus (ACG), which was said to mediate conflict monitoring (Specht and Laeng, 2011), but whose role in synesthesia has been reinterpreted recently from the perspective of the emotional binding theory (Melero et al., 2013). Likewise, insula activations were considered relevant to the conversion process of a given external stimulus to a different internal stimulus (Paulesu et al., 1995) and to audiovisual integration (Nicolai et al., 2012b). In the light of anatomical

(Jäncke et al., 2009; Melero et al., 2013) and functional data (Niccolai et al., 2012b; Specht and Laeng, 2011; Sperling et al., 2006), several authors have emphasized its relation to the emotional quality of synesthetic experiences (Melero et al., 2013; Rouw et al., 2011). Other clusters reported here may contribute to this emotional component. This is the case of the orbitofrontal cortex which is functionally connected to the insula (Cavada et al., 2000) and the amygdala (Barbas, 2007) and which plays a role in the mediation of hedonic experience (Kringelbach, 2005). Interestingly, not only the orbitofrontal cortex, but also the cingulate and insular cortices have been described as hedonic hotspots (Kringelbach and Berridge, 2010).

The authors of the hypothesis of the three processes (i.e. sensory, binding and cognitive control) described the emotional component as a feature of the sensory processes (e.g. insula activation reflecting emotional quality, instead of gustatory experiences of a given *inducer*) which reflects “the richness of the synesthetic experience” (Rouw et al., 2011). In the light of previous research (Calkins, 1895; Callejas et al., 2007; Cytowic, 1989; Cytowic and Eagleman, 2009; Hupé et al., 2011; Melero et al., 2013; Perry and Henik, 2013; Ramachandran and Hubbard, 2001; Ward, 2004) and the data presented here, we suggest that the emotional component is relevant enough to reconsider it as an inherent process of the synesthetic experience. This emotional component is understood here from the perspective of radical embodiment, that is, as the inherent affective tonality which contributes to the development of cognition and conscious experiences (Rudrauf et al., 2003).

Whereas the contribution of some of the reported clusters can be attributed to one of the three components of the synesthetic experience, other results are more difficult to interpret. This is the case of the supplementary motor area (SMA), which has shown a differential activation not only in our synesthetic task but also in previous research (Gray et al., 2006; Rouw and Scholte, 2010). Other authors have explained its activation in terms of the need of ACE synesthetes to inhibit automatic responses in Stroop tasks (Gray et al., 2006). Following the emotional binding theory (Melero et al., 2013) we can hypothesize about its role in the synesthetic experience. A recent study investigating the differential neural basis of the affective and cognitive theory of mind (ToM) found that the SMA belongs to a functional network that helps differentiate both processes (Bodden et al., 2013). Given the role of the SMA in the process of recognizing the feelings of another person (Bodden et al., 2013), its contribution to the emotional component of grapheme–color synesthesia is not implausible. Moreover, the involvement of the fusiform gyrus, the superior temporal sulcus and the precuneus in the affective ToM opens a new road for interpretation of the canonical regions of interest described in empirical studies and explanatory models of synesthesia. This line of interpretation constitutes a bridge between grapheme–color synesthesia and other modalities of the phenomenon whose neural basis has been explained in terms of heightened empathic ability (e.g. *mirror touch* synesthesia: Banissy and Ward, 2007).

#### Achromatic and chromatic synesthesias

In order to understand the role of the color centers in grapheme–color synesthesia, we looked for areas of the brain whose activation could help differentiate chromatic and achromatic synesthesias. As observed from the results of the Mondrians task, fusiform areas show enhanced bilateral activity in response to chromatic Mondrians in comparison to achromatic Mondrians. Therefore, if these areas participate in synesthesias as they do in *real* color perception one may expect them to be more active when *inducers* that elicit color (in contrast to those which elicit achromatic synesthesias) appear. Nonetheless, in the present synesthetic sample, no differences are observed when participants visualize achromatic stimuli that elicit color *photisms* in contrast to those that elicit achromatic experiences. This suggests that the neural

mechanisms that help differentiate chromatic and achromatic perceptions are not shared by *real* and synesthetic chromaticity.

Thus, regarding the contribution of V4 to grapheme–color synesthesia in our sample of *associator* synesthetes, the inferior temporal cortex seems to contribute to the experience but not in the way it does for *real* color perception. This can explain why synesthetic and *real* colors can be perceived simultaneously without being mixed and why they belong, in some cases, to different “spaces” (i.e. external space vs. mind’s eye) (Dixon et al., 2004). This evidence is also coherent with works that reported that synesthetic color signals are not impacted by the processes responsible for perceptual constancy (Erskine et al., 2012) and those which discarded the contribution of early visual mechanisms to synesthesia (Hong and Blake, 2008). Again, the different qualitative nature of *real* chromatic and achromatic stimuli do not support bidirectionality, as the complex experience of color/achromaticity linked to any given graphemic *inducer* is not present in the external world to act as an (implicit/explicit) *inducer*. As mentioned above, this could explain why synesthetes do not usually report conscious bidirectional experiences.

#### The congruency effect

In previous fMRI research, the dorsolateral prefrontal cortex showed an unusual activation in grapheme–color synesthetes who experienced incongruent stimuli (Weiss et al., 2005). In our sample, the incongruency effect (incongruent stimuli > congruent stimuli) did not reveal significant results. This may be due to the fact that our analysis compares incongruent vs. congruent stimuli, instead of incongruent vs. undefined (i.e. light gray stimuli which elicited color synesthesias: Weiss et al., 2005). To our knowledge, there is no empirical evidence of the neutrality of the color stimuli that elicit achromatic synesthesias and/or the achromatic stimuli that elicit colors. With this in mind, describing the neural correlates of incongruency on that basis (i.e. incongruent > undefined) may be misleading.

It is important to note that recent behavioral studies have observed the Stroop effect in non-synesthetes who learned grapheme–color associations (Colizoli et al., 2012; Meier and Rothen, 2009), an effect which prompted studies of the neural basis of the congruency effect (Weiss et al., 2005). Therefore, caution must be taken when considering the congruency effect as an intrinsic characteristic of the synesthetic experience. Additionally, this effect is idiosyncratic of the grapheme–color modality, i.e. only in homomodal synesthesias a *concurrent-like attribute* can be attached to the *inducer* creating an artificial incongruency between them. Thus, the investigation of the congruency effect allows restricted inference about the neural basis of other modalities of synesthesia.

In the present study, only *associator* synesthetes were investigated. *Projector* synesthetes may show a different pattern of activation in response to *inducers* which elicit achromatic synesthesias. Nonetheless, given the higher prevalence of *associators* among synesthetes (Niccolai et al., 2012c) these results largely contribute to the understanding of the neural mechanisms of the phenomenon. These data fit not only with previous anatomical and functional evidence, but also with phenomenological reports. For example, the absence of functional alterations in response to incongruency is coherent with the existence of an emotional component that does not interfere with the everyday experience of reading for grapheme–color synesthetes. Nonetheless, this empirical evidence is not sufficient to establish a relation between emotion and synesthesia. Direct measures of the neural basis of the emotional quality of synesthetic experiences are still needed to fully understand the unified conscious experience of synesthesia.

#### Conclusions

The analysis of brain activation in response to *real* chromatic/achromatic stimuli has revealed no differences between synesthetes and controls and has failed to provide proof for bidirectionality. This together with the differences found in the neural mechanisms which



underlie *real* and synesthetic perceptions of chromaticity and achromaticity, constitutes additional evidence about the different qualitative nature of *real* and synesthetic colors. The inclusion, for the first time, of achromatic *inducers* and *concurrents* in the fMRI investigation of the phenomenon has provided new data about the neural basis of synesthesia. The functional peculiarities of the synesthetic brain are distributed, reflecting different components of the synesthetic experience: a perceptual component, an (attentional) feature binding component and an emotional component. These three components are interrelated, and help explain the richness of synesthetic chromatic/achromatic experiences in response to grapheme *inducers*. Additionally, the inclusion of achromatic experiences has provided new evidence in favor of the emotional binding theory, a line of interpretation which constitutes a bridge between grapheme–color synesthesia and other developmental modalities of the phenomenon.

## Acknowledgments

We thank the participants and the technical staff at the 3 T scanner facility of Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas for their essential collaboration in this study. Financial support was provided by the Universidad Complutense de Madrid, Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas and Ministerio de Ciencia e Innovación PSI2009-14415-C03-03.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests. This work conforms to Standard 8 of the American Psychological Association's Ethical Principles of Psychologist and Code of Conduct.

## References

- Banissy, M.J., Ward, J., 2007. Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nat. Neurosci.* 10, 815–816.
- Banissy, M.J., Walsh, V., Ward, J., 2009. Enhanced sensory perception in synaesthesia. *Exp. Brain Res.* 196, 565–571.
- Barbas, H., 2007. Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *J. Anat.* 211 (2), 237–249.
- Bartels, A., Zeki, S., 2000. The architecture of the colour centre in the human visual brain: new results and a review. *Eur. J. Neurosci.* 12, 172–193.
- Bodden, M.E., Kubler, D., Knake, S., Menzler, K., Heverhagen, J.T., Sommer, J., Kalbe, E., Krach, S., Dodel, R., 2013. Comparing the neural correlates of affective and cognitive theory of mind using fMRI: involvement of the basal ganglia in affective theory of mind. *Adv. Cogn. Psychol.* 9, 32–43.
- Calkins, M.W., 1895. Synaesthesia (minor studies from Wellesley College). *Am. J. Psychol.* 7, 90–107.
- Calles, A., Acosta, A., Lupianez, J., 2007. Green love is ugly: emotions elicited by synesthetic grapheme–color perceptions. *Brain Res.* 1127, 99–107.
- Cavada, C., Company, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R.J., Reinoso-Suarez, F., 2000. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb. Cortex* 10 (3), 220–242.
- Colizoli, O., Murre, J.M., Rouw, R., 2012. Pseudo-synaesthesia through reading books with colored letters. *PLoS ONE* 7 (6), e39799.
- Cytowic, R.E., 1989. *Synaesthesia: A Union of the Senses*. Springer, New York.
- Cytowic, R.E., Eagleman, D.M., 2009. *Wednesday Is Indigo Blue: Discovering the Brain of Synesthesia*. MIT Press, Cambridge.
- Day, S., 2005. Some demographic and socio-cultural aspects of synesthesia. In: Robertson, C.L., Sagiv, N. (Eds.), *Synaesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- Dixon, M., Smilek, D., Merikle, P., 2004. Not all synaesthetes are created equal: projector versus associator synaesthetes. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 4, 335–343.
- Dovern, A., Fink, G.R., Fromme, A.C., Wohlschlagel, A.M., Weiss, P.H., Riedel, V., 2012. Intrinsic network connectivity reflects consistency of synesthetic experiences. *J. Neurosci.* 32, 7614–7621.
- Eagleman, D.M., Kagan, A.D., Nelson, S.S., Sagaram, D., Sarma, A.K., 2007. A standardized test battery for the study of synesthesia. *J. Neurosci. Meth.* 159, 139–145.
- Erskine, H., Mattingley, J.B., Arnold, D.H., 2012. Synaesthesia and colour constancy. *Cortex* 49, 1082–1088.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Paper presented at: Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE Conference Record. CA, San Francisco.
- Gauthier, I., Tarr, M.J., Bub, D., 2010. *Perceptual expertise: bridging brain and behavior*. Oxford University Press, Oxford.
- Gray, J.A., Parslow, D.M., Brammer, M.J., Chopping, S., Vythelingum, G.N., ffytche, D.H., 2006. Evidence against functionalism from neuroimaging of the alien colour effect in synaesthesia. *Cortex* 42, 309–318.
- Hadjikhani, N., Liu, A.K., Dale, A.M., Cavanagh, P., Tootell, R.B., 1998. Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nat. Neurosci.* 1, 235–241.
- Haines, D., 2011. *Neuroanatomy: an atlas of structures, sections and systems*, 8th edn. Wolters Kluwer (Health)/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hänggi, J., Beeli, G., Oechslin, M.S., Jäncke, L., 2008. The multiple synaesthete E.S.: neuro-anatomical basis of interval-taste and tone-colour synaesthesia. *NeuroImage* 43 (2), 192–203.
- Hänggi, J., Wotruba, D., Jancke, L., 2011. Globally altered structural brain network topology in grapheme–color synesthesia. *J. Neurosci.* 31, 5816–5828.
- Hochel, M., Milán, E., 2008. Synaesthesia: the existing state of affairs. *Cogn. Neuropsychol.* 25, 93–117.
- Hong, S.W., Blake, R., 2008. Early visual mechanisms do not contribute to synesthetic color experience. *Vision Res.* 48, 1018–1026.
- Hubbard, E.M., Arman, A.C., Ramachandran, V.S., Boynton, G.M., 2005. Individual differences among grapheme–color synesthetes: brain–behavior correlations. *Neuron* 45, 975–985.
- Hubbard, E.M., Brang, D., Ramachandran, V.S., 2011. The cross-activation theory at 10. *J. Neuropsychol.* 5, 152–177.
- Hupé, J.M., Bordier, C., Dojat, M., 2011. The neural bases of grapheme–color synesthesia are not localized in real color-sensitive areas. *Cereb. Cortex* 22, 1622–1633.
- Jäncke, L., Beeli, G., Eulig, C., Hänggi, J., 2009. The neuroanatomy of grapheme–color synesthesia. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1287–1293.
- Kim, C., Blake, R., Palmeri, T., 2006. Perceptual interaction between real and synesthetic colors. *Cortex* 42, 195–203.
- Kringelbach, M.L., 2005. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci.* 6 (9), 691–702.
- Kringelbach, M.L., Berridge, K.C., 2010. The functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Discov. Med.* 9 (49), 579–587.
- Lueck, C.J., Zeki, S., Friston, K.J., Deiber, M.P., Cope, P., Cunningham, V.J., Lammertsma, A.A., Kennard, C., Frackowiak, R.S., 1989. The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature* 340, 386–389.
- Marks, L.E., 2011. Synesthesia, then and now. *Intellectica* 1, 47–80.
- Mattingley, J.B., Payne, J.M., Rich, A.N., 2006. Attentional load attenuates synaesthetic priming effects in grapheme–colour synaesthesia. *Cortex* 42, 213–221.
- Meier, B., Rothen, N., 2009. Training grapheme–colour associations produces a synaesthetic Stroop effect, but not a conditioned synaesthetic response. *Neuropsychologia* 47 (4), 1208–1211.
- Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M., Pajares, G., Hernandez-Tamames, J.A., Alvarez-Linares, J., 2013. Grapheme–color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data. *Exp. Brain Res.* 227, 343–353.
- Niccolai, V., Wascher, E., Stoerig, P., 2012a. Distinct neural processes in grapheme–colour synaesthetes and semantic controls. *Eur. J. Neurosci.* 36, 3593–3601.
- Niccolai, V., van Leeuwen, T.M., Blakemore, C., Stoerig, P., 2012b. Synaesthetic perception of colour and visual space in a blind subject: an fMRI case study. *Conscious. Cogn.* 21, 889–899.
- Niccolai, V., Jennes, J., Stoerig, P., Van Leeuwen, T.M., 2012c. Modality and variability of synesthetic experience. *Am. J. Psychol.* 125, 81–94.
- Nikolic, D., Licht, P., Singer, W., 2007. Color opponency in synaesthetic experiences. *Psychol. Sci.* 18, 481–486.
- Njemanzhe, P.C., Gomez, C.R., Horenstein, S., 1992. Cerebral lateralization and color perception: a transcranial Doppler study. *Cortex* 28, 69–75.
- Nolte, J., Angevine, J., 2007. *The human brain in photographs and diagrams*, 3rd edn. Mosby Elsevier, Philadelphia.
- Nunn, J.A., Gregory, L.J., Brammer, M., Williams, S.C.R., Parslow, D.M., Morgan, M.J., Morris, R.G., Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S., Gray, J.A., 2002. Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. *Nat. Neurosci.* 5, 371–375.
- Paulesu, E., Harrison, J., Baron-Cohen, S., Watson, J.D., Goldstein, L., Heather, J., Frackowiak, R.S., Frith, C.D., 1995. The physiology of coloured hearing. A PET activation study of colour–word synaesthesia. *Brain* 118 (3), 661–676.
- Perry, A., Henik, A., 2013. The emotional valence of a conflict: implications from synesthesia. *Front. Psychol.* 4, 978.
- Ramachandran, V.S., Hubbard, E.M., 2001. Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc. R. Soc. Lond.* 268, 979–983.
- Rich, A., Bradshaw, J., Mattingley, J., 2005. A systematic, large-scale study of synaesthesia: implications for the role of early experience in lexical–colour associations. *Cognition* 98, 53–84.
- Rich, A., Williams, M., Puce, A., Syngieniotis, A., Howard, M., McGlone, F., Mattingley, J., 2006. Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia* 44, 2918–2925.
- Rouw, R., Scholte, H.S., 2007. Increased structural connectivity in grapheme–color synesthesia. *Nat. Neurosci.* 10, 792–797.
- Rouw, R., Scholte, H.S., 2010. Neural basis of individual differences in synesthetic experiences. *J. Neurosci.* 30, 6205–6213.
- Rouw, R., Scholte, H.S., Colizoli, O., 2011. Brain areas involved in synaesthesia: a review. *J. Neuropsychol.* 5, 214–242.
- Rouw, R., van Driel, J., Knip, K., Richard Ridderinkhof, K., 2013. Executive functions in synesthesia. *Conscious. Cogn.* 22, 184–202.
- Rudrauf, D., Lutz, A., Cosmelli, D., Lachaux, J.P., Le Van Quyen, M., 2003. From autopoiesis to neurophenomenology: Francisco Varela's exploration of the biophysics of being. *Biol. Res.* 36, 27–65.

- Sereno, M.I., Dale, A.M., Reppas, J.B., Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Brady, T.J., Rosen, B.R., Tootell, R.B., 1995. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268, 889–893.
- Shapley, R., Hawken, M.J., 2011. Color in the cortex: single- and double-opponent cells. *Vision Res.* 51 (7), 701–717.
- Simner, J., Mulvenna, C., Sagiv, N., Tsakanikos, E., Witherby, S.A., Fraser, C., Scott, K., Ward, J., 2006. Synaesthesia: the prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception* 35, 1024–1033.
- Sinke, C., Neufeld, J., Emrich, H.M., Dillo, W., Bleich, S., Zedler, M., Szyzik, G.R., 2012. Inside a synesthete's head: a functional connectivity analysis with grapheme–color synesthetes. *Neuropsychologia* 50, 3363–3369.
- Skelton, R., Ludwig, C., Mohr, C., 2007. A novel, illustrated questionnaire to distinguish projector and associator synaesthetes. *Cortex* 45, 721–729.
- Specht, K., Laeng, B., 2011. An independent component analysis of fMRI data of grapheme–colour synaesthesia. *J. Neuropsychol.* 5, 203–213.
- Sperling, J.M., Prvulovic, D., Linden, D.E., Singer, W., Stirn, A., 2006. Neuronal correlates of colour–graphemic synaesthesia: a fMRI study. *Cortex* 42, 295–303.
- Trkanjec, Z., Demarin, V., 2007. Hemispheric asymmetries in blood flow during color stimulation. *J. Neurol.* 254, 861–865.
- van Leeuwen, T.M., Petersson, K.M., Hagoort, P., 2010. Synaesthetic colour in the brain: beyond colour areas. A functional magnetic resonance imaging study of synaesthetes and matched controls. *PLoS ONE* 5 (8), e12074.
- Ward, J., 2004. Emotionally mediated synaesthesia. *Cogn. Neuropsychol.* 21, 761–772.
- Weiss, P.H., Fink, G.R., 2009. Grapheme–colour synaesthetes show increased grey matter volumes of parietal and fusiform cortex. *Brain* 132, 65–70.
- Weiss, P.H., Zilles, K., Fink, G.R., 2005. When visual perception causes feeling: enhanced cross-modal processing in grapheme–color synesthesia. *NeuroImage* 28, 859–868.
- Zeki, S., Watson, J.D., Lueck, C.J., Friston, K.J., Kennard, C., Frackowiak, R.S., 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J. Neurosci.* 11, 641–649.



# **PARTE III**

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES**



# **CAPÍTULO V**

## **La Sinestesia**

### **y la Neurociencia**

#### **Cognitiva**



“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas.”

Albert Einstein





## **5.1. DISCUSIÓN GENERAL**

En la Introducción de esta tesis doctoral se hacía referencia a la lectura y a la existencia de un grupo de personas que, desde su primer contacto con las letras y los números, habían comenzado a experimentar colores. Estos colores pasaron a formar parte de la identidad de los grafemas, quedando ligados a ellos de manera natural, automática, involuntaria y perdurable. El estudio de la sinestesia y su fenomenología, de la evidencia experimental y de los modelos explicativos descritos en la Parte I suscitó tres trabajos de investigación que aportaron nuevos datos acerca del qué, cómo, cuándo y el porqué de la sinestesia. Concretamente, los tres estudios descritos en la Parte II han proporcionado información sobre la existencia de diferentes modalidades de sinestesia en una muestra española y sus frecuencias relativas de aparición, así como sobre la base estructural y funcional de la sinestesia grafema-color y su componente emocional. A continuación, se revisan las hipótesis de partida, se presenta una discusión integrada de los resultados y se detallan algunas limitaciones de los estudios empíricos que han de tenerse en cuenta en el futuro. Para finalizar, se discuten diferentes aspectos sobre la sinestesia, poniendo en relación lo expuesto en las Partes I y II y analizando el impacto de esta información sobre el estudio de la cognición en general.

### **5.1.1. Revisión de hipótesis, integración de resultados y limitaciones de los estudios empíricos**

#### ***Revisión de hipótesis***

Los resultados hallados en la muestra española estudiada permitieron confirmar dos de las hipótesis planteadas en el Estudio 1. En concreto, los datos revelaron que el porcentaje de personas con sinestesia resultaba más elevado (13,95% frente a 1-4%) al incluir en el cuestionario las sinestesias conceptuales (Hipótesis I). Asimismo, el análisis de la relación entre las variable sinestesia y las variables sexo, edad, lateralidad manual y nivel educativo corroboró su independencia (Hipótesis II). Por el contrario, la Hipótesis III no se vio confirmada, ya que la mayor frecuencia relativa correspondió a las sinestesias espaciales y no a la sinestesia grafema-color.

En el caso del Estudio 2, los resultados avalaron las cuatro hipótesis planteadas. En primer lugar, se hallaron variaciones estructurales en regiones distribuidas del cerebro (Hipótesis IV). En segundo lugar, se observó mayor volumen de sustancia gris y blanca, y mayores valores de FA en diferentes regiones emocionales del cerebro sinestésico (el giro parahipocampal izquierdo, el polo temporal derecho, la ínsula anterior derecha y el giro cingulado izquierdo) (Hipótesis V). En tercer lugar, se observaron mayores valores de FA en diversos núcleos del tálamo de los participantes control (Hipótesis VI). Finalmente, el putamen mostró mayor volumen de sustancia gris en el grupo de sinestésicos, en línea con la Hipótesis VII.

Con respecto al Estudio 3, sólo tres hipótesis quedaron confirmadas: los grupos no mostraron diferencias significativas en los mecanismos neurales relacionados con la percepción del color físico (Hipótesis VIII); tanto las áreas visuales como diversas áreas relacionadas con el componente emocional mostraron activación diferencial (Hipótesis IX); por último, el efecto de congruencia no produjo diferencias funcionales observables (Hipótesis XI). Sin embargo, la comparación intragrupo realizada para observar la relación entre las sinestesias cromáticas y acromáticas (mayor activación del giro fusiforme ante la visualización de estímulos inductores de sinestesias cromáticas: sinestesias cromáticas > sinestesias acromáticas) no proporcionó datos significativos, quedando sin confirmar la Hipótesis X.

En conclusión, los resultados de los estudios empíricos han permitido confirmar nueve de las once hipótesis de partida y cumplir los objetivos específicos planteados. A continuación se analizan los resultados de manera integrada.

### ***Integración de resultados***

El estudio de la sinestesia en una muestra española ha revelado que el porcentaje de personas que experimentan alguna modalidad del fenómeno es elevado (13,95%), y que las secuencias espaciales son las sinestesias más frecuentes (Melero *et al.*, 2014b – Capítulo II). Estos hallazgos han reforzado la idea de que las sinestesias conceptuales constituyen un porcentaje importante de las sinestesias totales, y que su inclusión en las estimaciones es imprescindible para obtener datos más ajustados sobre su prevalencia.

Los datos acerca de las diferentes frecuencias relativas presentados en el Estudio 1, y su discusión en función de la propuesta de Novich y sus colaboradores (2011), suponen un nuevo enfoque acerca de la sinestesia grafema-color que resulta relevante para la interpretación de los datos encontrados en los Estudios 2 y 3. Como ya se ha señalado (Melero *et al.*, 2014b – Capítulo II), estos autores consideran que la sinestesia grafema-color forma parte de un subgrupo más amplio –las llamadas sinestesias coloreadas– que incluye las asociaciones entre conceptos temporales y colores (días de la semana-color y meses-color) (Novich *et al.*, 2011). La consideración de esta agrupación como un todo cuyas bases genéticas podrían ser independientes de las de los otros cuatro subgrupos (colores musicales, sensaciones coloreadas, sinestesias no visuales y secuencias espaciales), supone una reinterpretación de las variaciones estructurales y de activación observadas. En concreto, la descripción del inductor grafémico como elemento de una secuencia y no sólo como estímulo visual, conllevaría una reinterpretación de la contribución de las diferentes áreas del cerebro a la experiencia sinestésica. Desde esta perspectiva, las variaciones anatómicas (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III) y funcionales (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV) observadas en el lóbulo parietal podrían estar relacionadas con la naturaleza del inductor (considerado como secuencia espacial) y no con los procesos atencionales/integradores o con la localización espacial (espacio interno vs. espacio externo) de los concurrentes.

El análisis de las características neuroanatómicas (Estudio 2) y funcionales (Estudio 3) del cerebro sinestésico ha proporcionado información complementaria en varios aspectos. En primer lugar, en ambos estudios se han observado resultados distribuidos en diferentes áreas del cerebro que incluían regiones relacionadas con los aspectos atencionales/integradores (lóbulo parietal posterior) de la sinestesia grafema-color. En segundo lugar, ambos estudios han proporcionado evidencia empírica acerca de la participación de las estructuras emocionales en la experiencia sinestésica. El giro cingulado anterior, el giro frontal medio y la ínsula mostraron mayores valores de FA, así como activación diferencial durante la experiencia grafema-color. Estos resultados, junto a los observados en otras regiones (giro parahipocampal, polo temporal, putamen, área motora suplementaria y córtex orbitofrontal), han reafirmado la idea de que el componente emocional ha de ser considerado como uno de los tres procesos constitutivos de la experiencia sinestésica (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV), en línea

con el Modelo de Integración Emocional (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III). Esta cuestión se abordará nuevamente en la sección *Sinestesia y emoción* (Pág. 147).

No obstante, los estudios 2 y 3 han mostrado resultados diferenciales en el tálamo y en las áreas relacionadas con el componente sensorial de la sinestesia. En relación a la implicación del tálamo, si bien esta estructura mostró variaciones anatómicas (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III), no se observó en esta localización activación diferencial (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV), probablemente porque los datos estructurales hallados en esta región proceden de una comparación intergrupo (controles > sinestésicos) que no se realizó en el Estudio 2 (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV), cuyo objetivo no se centraba en las áreas subcorticales. En este sentido, un análisis específico del tálamo que estudie mediante el empleo de ROIs las diferencias funcionales, teniendo en cuenta la comparación intergrupo en sentido inverso (controles > sinestésicos), podría aportar nuevos datos sobre esta cuestión.

En lo que respecta a las áreas sensoriales, según los resultados presentados en el Capítulo III (Melero *et al.*, 2013), las variaciones estructurales del cerebro sinestésico no se localizan en las áreas especializadas en el procesamiento de material ortográfico o de color. Sin embargo, el análisis funcional (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV) ha mostrado diferencias significativas en la activación de áreas estriadas y extra-estriadas durante la experiencia sinestésica. La existencia de variaciones funcionales en el procesamiento visual de los inductores de sinestesia refuerza la idea de que las asociaciones sinestésicas son genuinamente perceptivas, y proporciona nueva evidencia empírica para diferenciarlas de aquellas asociaciones que se pueden adquirir mediante entrenamiento (Niccolai *et al.*, 2012b). Este tema se abordará de nuevo en la sección *Sinestesia, color y realidad perceptiva* (Pág. 146).

En resumen, los resultados de los Estudios 1, 2 y 3 han proporcionado información fenomenológica y evidencia empírica neuroanatómica y funcional acerca de la sinestesia en una muestra española, cumpliendo así el objetivo general de esta tesis doctoral. Los hallazgos presentados en la parte II han cristalizado en la propuesta de un nuevo modelo explicativo, y han suscitado cuestiones interesantes acerca de la percepción y la emoción que serán abordadas en la sección *Implicaciones del fenómeno de la sinestesia para el estudio de la cognición* (Pág. 146).

### ***Limitaciones de los estudios empíricos***

Las investigaciones presentadas en esta tesis doctoral no están exentas de limitaciones. En primer lugar, se han de señalar varios aspectos metodológicos en relación con la estimación de la presencia de sinestesia en la muestra estudiada (Estudio 1). Si bien el número de participantes alcanzado resultó elevado ( $N = 803$ ), la muestra no puede ser considerada representativa de la población española, dado el amplio número de participantes menores de 30 años (66,8%) procedentes en su mayoría de contextos universitarios. Asimismo, se ha de tener en cuenta que muchos de los cuestionarios se distribuyeron a través de Internet, siendo este medio poco accesible a determinados sectores de la población. Dada esta situación, será necesario ampliar los contextos de aplicación del cuestionario y el número de participantes de otros grupos de edad, para poder estimar con seguridad la prevalencia de la sinestesia en España.

Con respecto al Estudio 2, ya se han señalado las limitaciones relacionadas con: a) la ausencia de datos cuantitativos acerca de las características emocionales de las sinestesias de los participantes; b) el pequeño tamaño de la muestra ( $N = 14$ ); y c) la baja significación de los resultados, los cuales no superan la corrección para comparaciones múltiples (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III). Estas dos últimas limitaciones se encuentran estrechamente vinculadas, y por ello la identificación de un número mayor de sinestésicos para futuros estudios anatómicos solucionaría, sin duda, ambos problemas.

En el caso del Estudio 3, la inclusión de nuevos participantes ( $N = 20$ ) proporcionó resultados de mayor significación (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV) quedando así superadas las limitaciones b) y c). Por el contrario, la primera de las limitaciones mencionadas (a) es aplicable a los estudios 2 y 3 y supone un gran reto, ya que el componente emocional de la sinestesia no es sólo una evaluación (consciente o inconsciente) acerca de la valencia (positiva o negativa) de los estímulos inductores, sino una certeza sobre la naturaleza afectiva inherente a todo “objeto” (por ejemplo, una letra), que contribuye al desarrollo de la cognición y de la conciencia (Melero, 2013b).

### **5.1.2. Implicaciones del fenómeno de la sinestesia para el estudio de la cognición**

#### ***Sinestesia, color y realidad perceptiva***

Como se ha explicado anteriormente, no existen diferencias entre las personas sinestésicas y las neurotípicas en lo que respecta a la percepción de la cromaticidad/acromaticidad física (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV – Pág. 128). Sin embargo, estas diferencias aparecen cuando se analiza la actividad cerebral relacionada con la percepción de inductores sinestésicos: para que el color sinestésico sea percibido, se necesita la participación adicional de regiones que se encuentran más allá de los sistemas de procesamiento visual, y que explicarían –al menos en parte– la naturaleza cualitativamente diferente del color sinestésico y el color físico. Estos resultados suscitan dos cuestiones diferentes, si bien relacionadas. Por un lado, la imposibilidad del color físico para actuar como inductor y generar una experiencia bidireccional consciente (Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV – Pág. 130 y 131). Por otro, la inevitable reflexión acerca de las propiedades cualitativas del color físico: ¿es el color físico una realidad puramente perceptiva?

En este sentido, el estudio de las sinestesias de color nos lleva necesariamente a cuestionar la naturaleza física de los colores que percibimos en los objetos del mundo real, es decir, nos enfrenta nuevamente al problema de los qualia (Gray *et al.*, 2006). Los qualia son experiencias subjetivas, conscientes, inefables, e intrínsecas a la percepción, y por ello resulta difícil determinar si un qualia asociado a un determinado objeto (por ejemplo, el color naranja de una mandarina) es percibido por igual por dos personas diferentes. En este sentido, sólo un esfuerzo consciente de comunicación hace posible comparar dos cualidades subjetivas, y es en ese momento cuando se comprende que el otro puede poseer qualias diferentes. La sinestesia no es una excepción: sólo mediante un análisis fenomenológico e introspectivo que desemboque en un esfuerzo consciente de contrastar una determinada cualidad perceptiva con la del otro, se hará explícita la diferencia (Melero, 2013b). Este planteamiento desemboca en una pregunta análoga a la propuesta por Nagel (1974), que aplicada al ámbito de la sinestesia sería reformulada como “¿qué es ser sinestésico?” (Hochel & Milán, 2008). Una persona no es consciente de que es sinestésica hasta el momento en que alguien –el otro– afirma

que no comparte sus qualia. Por ello, el análisis neurofenomenológico resulta imprescindible para investigar en profundidad el fenómeno de la sinestesia, así como otros fenómenos perceptivos/cognitivos (Melero, 2013b).

La reflexión acerca de los qualia sinestésicos y su relación con los inductores (sensoriales vs. conceptuales), dio lugar al concepto de ideaestesia, que como se ha descrito anteriormente (Capítulo I – *Modalidades de sinestesia y sus diferentes manifestaciones* – Pág. 27) es una categoría en la que se incluye un subconjunto de modalidades de sinestesia (por ejemplo, las secuencias espaciales). El concepto de ideaestesia se ha desarrollado en profundidad en los últimos años y ha generado un cambio sustancial en la concepción de los sistemas sensoriales y su relación con los sistemas conceptuales. Concretamente, algunos investigadores consideran que todas las sinestesias, incluso las más puramente sensoriales (por ejemplo, sabor-tacto) se producen debido al componente conceptual –semántico– asociado a cada percepto sensorial (Mroczko-Wasowicz & Nikolic, 2014). Esta reinterpretación de la sinestesia se encuentra estrechamente relacionada con dos de los modelos presentados en el Capítulo I (*Modelos integradores* – Pág. 63) –la Teoría de la Mediación Conceptual (Chiou & Rich, 2014) y el Modelo de Reactivación de la Memoria (Brogaard, 2013b)– y posee implicaciones generales sobre el funcionamiento del cerebro, que han cristalizado en el concepto de practopoiesis (Nikolic, 2014). Este concepto resulta útil para comprender las teorías no modulares del funcionamiento del cerebro, el problema mente-cuerpo y para el desarrollo de tecnologías aplicadas a la inteligencia artificial. Los datos presentados en los Capítulos III y IV (Melero *et al.*, 2013; Melero *et al.*, 2014a) sugieren una interpretación más alejada de la semántica y más cercana a la dimensión emocional, no siendo estas dos perspectivas excluyentes, como se explica a continuación.

### ***Sinestesia y emoción***

Los resultados hallados en la investigación anatómica dieron lugar a la propuesta de un nuevo modelo explicativo sobre la experiencia sinestésica: el Modelo de Integración Emocional (del inglés *Emotional Binding Theory* o EBT: Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III). Este modelo tiene su origen en las teorías psicológicas propuestas en el siglo XIX (Flournoy, 1893; Calkins, 1895) y desarrolladas más adelante por



científicos pioneros en la investigación científica de la sinestesia (Cytowic, 2002). Tres son sus características principales: 1) considera que las asociaciones entre el inductor y el concurrente se desarrollan gracias a su compatibilidad emocional intrínseca; 2) afirma que las variaciones anatómicas en regiones del cerebro relacionadas con el procesamiento emocional del mundo propician las diferencias funcionales relacionadas con los distintos sistemas sensoriales y las diversas modalidades de sinestesia; 3) reconoce el papel del aprendizaje en la formación de las asociaciones sinestésicas. Estas características se integran para dar lugar a un modelo explicativo que describe la sinestesia como un fenómeno consciente con un componente emocional intrínseco (Melero, 2013b). Este componente emocional se concreta a través de diferentes dimensiones sensoriales y conceptuales, contribuyendo a la aparición de la sinestesia en el curso de las interacciones de cada persona con su entorno (por ejemplo, durante la adquisición y el ejercicio de la lectura). Asimismo, las interacciones sociales (por ejemplo, aquellas en las que se pone de manifiesto la existencia de diferentes qualias) contribuyen al proceso consciente que “convierte” a una persona determinada en sinestésica. En resumen, este modelo es neurobiológico e integrador, y tiene en cuenta los determinantes biológicos (genéticos, neuroanatómicos) y experienciales (aprendizaje) para entender la sinestesia desde la interacción cuerpo/cerebro/entorno.

El Modelo de Integración Emocional no es incompatible con los modelos semánticos descritos anteriormente. Los hallazgos en relación a la integración de funciones emocionales y cognitivas en diferentes estructuras cerebrales (Dalglish, 2004; Floresco, 2014), han ayudado a diluir la histórica frontera entre lo racional y lo emocional (Damasio, 1998). Esta nueva perspectiva permite comprender la existencia de un componente emocional ligado al aprendizaje de categorías semánticas, especialmente cuando este aprendizaje se produce en la infancia, tal y como sucede en el caso de la lectura. Varios autores han señalado la utilidad de la sinestesia para aprender y manejar realidades abstractas (Ward & Sagiv, 2007; Melero, 2013b) y de manera complementaria, la neurociencia social ha reavivado el interés por la interacción entre las capacidades socioafectivas y el desarrollo cognitivo (Bodden *et al.*, 2013; Lench *et al.*, 2013). Desde este punto de vista, el Modelo de Integración Emocional (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III) –el cual resulta útil para comprender no sólo la sinestesia grafema-color, sino también otras modalidades del fenómeno en las que el componente emocional es más explícito (por ejemplo la sinestesia tacto en espejo:

Banissy & Ward, 2007; Fitzgibbon *et al.*, 2010; Melero, 2013a)– contribuye a la comprensión de las interacciones recíprocas entre cognición y emoción. Los datos funcionales presentados en el Capítulo IV (Melero *et al.*, 2014a), según los cuales la sinestesia posee tres componentes interrelacionados –uno perceptivo, uno atencional/integrador y uno emocional– constituyen evidencia adicional en este sentido.

### ***Relaciones Intermodales Universales***

En el Capítulo IV (Melero *et al.*, 2014a – Pág. 125) se ha mencionado que, si bien las asociaciones sinestésicas son en su mayoría idiosincrásicas, existe una tendencia generalizada –tanto en las personas sinestésicas como neurotípicas– a asociar determinadas letras y números con determinados colores. Esta tendencia se ha observado no sólo en el caso de las sinestesias acromáticas, sino también al analizar las sinestesias cromáticas. Así, en el Reino Unido (Simner *et al.*, 2005), Australia (Rich *et al.*, 2005) e Irlanda (Barnett *et al.*, 2008a), la letra A parece asociarse frecuentemente con el color rojo y las letras más infrecuentes (por ejemplo, la Q) tienden a ser asociadas con colores infrecuentes (por ejemplo, el púrpura) (Simner *et al.*, 2005). Estas tendencias podrían ser fruto del aprendizaje explícito, es decir, de influencias culturales sobre los procesos de aprendizaje asociativo como las que se han descrito en el Capítulo I (*Modelos psicológicos/asociativos* – Pág. 53). Alternativamente, las asociaciones léxicas/semánticas implícitas de los estímulos inductores, podrían justificar las tendencias observadas (por ejemplo, la palabra inglesa *cinema*, que significa cine, sabe a *cinnamon*, que significa canela: Ward *et al.*, 2005). Sin embargo, resulta difícil extrapolar este tipo de explicaciones a los hablantes de otras lenguas.

En cualquier caso, en la actualidad se acepta la idea de que, tanto en las personas sinestésicas como en la población general, se pueden encontrar relaciones aparentemente ilógicas, que son en realidad fruto de un sesgo cognitivo implícito o explícito (Simner *et al.*, 2005; Barnett *et al.*, 2008a). Uno de los ejemplos más famosos acerca de esta cuestión es la relación sonido-forma. Como se ha demostrado en varias ocasiones (Spector & Maurer, 2009), en el cerebro adulto existe una tendencia a asociar determinados sonidos con formas específicas. En el primer experimento realizado sobre esta cuestión (Köhler, 1929/1947) se mostró a los participantes una forma visual angulosa y otra redondeada. Su tarea consistía en asignar uno de los nombres

proporcionados (*takete* y *maluma*) a cada una de las formas. La mayoría de los adultos llamaron *takete* a la forma angulosa y *maluma* a la redondeada. Este estudio fue replicado posteriormente, empleando nuevas formas y nombres (*kiki* y *bouba*) de características similares (para una revisión de este material ver Nielsen & Rendall, 2013). Ramachandran y Hubbard (2001b) consideran que este fenómeno podría ser originado por las conexiones entre áreas corticales contiguas que mediarían la decodificación del percepto visual (redondeado o anguloso), la posición de los labios al pronunciar los nombres (boca abierta y redondeada o alargada y estrecha) y la sensación física asociada a la pronunciación de cada palabra. Los autores argumentan que estas conexiones podrían ser la base de las relaciones sonido-forma que se observan en todas las personas y, en ocasiones concretas y junto a otros condicionantes (por ejemplo, factores genéticos), ser una de las causas del fenómeno de la sinestesia.

Más allá de las asociaciones entre palabras sin sentido y formas visuales, se han observado relaciones consistentes entre sonidos y formas al analizar palabras reales y símbolos pertenecientes a diferentes idiomas (Spector & Maurer, 2009). Este tipo de experimentos ha cuestionado la arbitrariedad de las relaciones entre significantes y significados en la formación de las lenguas (Day, 2004). En esta misma línea, un estudio ha evidenciado la existencia de una correspondencia natural entre la forma gráfica de las vocales y su sonido (Spector & Maurer, 2013). Teniendo en cuenta esta información, se puede afirmar que el aprendizaje de las letras es, en esencia, un fenómeno asociativo multisensorial, ya que la sensibilidad para percibir e interpretar el material escrito no se relaciona únicamente con el dominio de la experiencia visual de las formas grafémicas, sino también con la capacidad de identificar cada forma con su sonido (fonema) correspondiente (Brem *et al.*, 2010).

Es interesante señalar que existen también relaciones afectivo-sensoriales universales. Concretamente, un estudio mostró que un grupo de participantes neurotípicos asignaban de manera consistente diferentes atributos visuales (varios colores y formas) y auditivos (efectos de sonido y pequeñas composiciones musicales) con un conjunto de emociones concretas (Collier, 1996). Un análisis posterior mostró que esta relación podía comprenderse en base al modelo dimensional de las emociones (Osgood *et al.*, 1957) y el hallazgo se denominó sinestesia afectiva, haciendo referencia a la relación universal entre diferentes atributos sensoriales y emociones específicas. En

consonancia con esta idea, existe evidencia empírica que muestra la capacidad de las emociones para constituir un nexo de unión entre realidades aparentemente inconexas, como la música y el color (Palmer *et al.*, 2013) o el olor y el color (Schifferstein & Tanudjaja, 2004). Estos hallazgos suponen evidencia adicional para interpretar los datos estructurales y funcionales presentados en los Capítulo III (Melero *et al.*, 2013) y IV (Melero *et al.*, 2014a) en línea con el Modelo de Integración Emocional.

La existencia de relaciones intermodales y afectivo-sensoriales universales sugieren que la sinestesia es un fenómeno enraizado en las características neurobiológicas y perceptivas de nuestra naturaleza humana. Desde esta perspectiva, la sinestesia podría definirse como un estadio del continuo que comienza en las relaciones intermodales universales, continúa en las asociaciones personales voluntarias, pasa por la metáfora intermodal o sinestésica, penetra en el ámbito de las experiencias sinestésicas de los asociadores, continúa en las experiencias de los sinestésicos proyectores y alcanza el extremo contrario cuando es producida por lesiones cerebrales o estados alterados de conciencia. Algunos autores han incluido también en este continuo otros fenómenos de naturaleza multisensorial que poseen peculiaridades fenomenológicas similares, como la imaginiería intermodal, la memoria sensorial autobiográfica, la percepción empática, las alucinaciones y la ilusión *doppler* (Marks & Mulvenna, 2013).

La idea de que la sinestesia forme parte de este continuo, ha sido relacionada por algunos autores con la hipótesis neonatal presentada en el Capítulo I (Pág. 54 y 58), dando lugar a la creencia de que todos somos sinestésicos al nacer (Maurer & Mondloch, 2005). No obstante, otros investigadores han señalado que esta idea es inexacta, dado que la forma de percepción propia de los neonatos se podría describir como monestesia –un estímulo activa diferentes sentidos de forma inespecífica– y no como sinestesia, la cual requiere el desarrollo de vías específicas para los diferentes sentidos/atributos implicados (Marks & Odgaard, 2005). Dando un paso más allá, otros autores han rebatido no sólo la hipótesis neonatal (Deroy & Spence, 2013a) sino también la idea de que todos seamos sinestésicos en cierta medida (Deroy & Spence, 2013b). En esta misma línea, las diferencias estructurales y funcionales descritas en esta tesis doctoral (Melero *et al.*, 2013 – Capítulo III; Melero *et al.*, 2014a – Capítulo IV) sugieren que las personas sinestésicas y las neurotípicas se diferencian en términos cuantitativos.

Asimismo, los datos presentados en el Capítulo II (Melero *et al.*, 2014b), el conocimiento fenomenológico (Melero, 2013b) y la evidencia experimental descrita en el Capítulo I dan cuenta de las diferencias cualitativas. No obstante, la cuestión acerca de las diferencias individuales (de grado o de calidad) entre diferentes grupos cuyo funcionamiento cerebral no puede catalogarse como patológico, y la influencia de las relaciones intermodales y afectivo-sensoriales universales sobre la percepción y la formación de las lenguas, supone un debate extensible a otros dominios de interés para la ciencia cognitiva.

### ***Sinestesia: ¿cuestión evolutiva?***

Como se ha comentado anteriormente (Capítulo I – *Bases Genéticas de la Sinestesia: ¿Por qué?* – Pág. 44), algunos investigadores (Brang & Ramachandran, 2011) consideran que la sinestesia es un rasgo conservado por la selección natural, debido a que proporciona ventajas adaptativas (por ejemplo, mayor agudeza perceptiva). Asimismo, se ha afirmado que las personas sinestésicas poseen una mayor creatividad (Ramachandran & Hubbard, 2001; Brang & Ramachandran, 2011), y se involucran con mayor frecuencia en actividades artísticas (Ward *et al.*, 2008; Rothen & Meier, 2010). Los datos descritos en el Capítulo II (Melero *et al.*, 2014b), según los cuales el porcentaje de personas con sinestesia identificadas depende de las modalidades de sinestesia investigadas, sugieren que la sinestesia podría ser más común de lo esperado, lo que justificaría que sea efectivamente un rasgo que tiende a conservarse. Sin embargo, los datos presentados en el Capítulo IV (Melero *et al.*, 2014a) no permiten corroborar la idea de que los sinestésicos posean un sistema perceptivo del color físico diferente, por lo que desde la evidencia empírica presentada en esta tesis doctoral no se puede afirmar que los sinestésicos posean ventajas adaptativas.

En cualquier caso el debate evolucionista resulta inevitable, y especialmente interesante si se contemplan teorías evolutivas alternativas al neodarwinismo cuyos postulados resultan útiles para comprender por qué la sinestesia podría haber aparecido y haberse conservado. Concretamente, la Teoría de la Simbiogénesis permite comprender la innovación y la conservación de rasgos en base a procesos de asociación (Capra, 1996). El cerebro sinestésico es un claro ejemplo de asociación, entendiendo ésta como la capacidad de entidades relativamente diferenciadas para unificarse y crear

realidades más complejas. Esta complejidad viene definida por su organización heterárquica, frente a la organización jerárquica y los principios de modularidad que durante largo tiempo han servido para explicar el funcionamiento cerebral. En este sentido, el estudio de la sinestesia y los retos que plantea serán decisivos para encontrar respuesta a algunas de las preguntas más relevantes sobre el desarrollo del cerebro humano.



## 5.2. CONCLUSIONES GENERALES

En esta tesis doctoral se ha analizado el fenómeno de la sinestesia, estudiando por primera vez su presencia en nuestro país y la frecuencia relativa de sus diferentes modalidades, así como sus bases neuroanatómicas y cognitivas. Las investigaciones realizadas han permitido extraer las siguientes conclusiones:

1. ESTUDIO 1 – La representación de la sinestesia en una muestra española de 803 personas es elevada (13,95%). La identificación de este elevado porcentaje de sinestésicos se debe a la inclusión en el cuestionario de las sinestesias conceptuales, que de hecho mostraron una mayor frecuencia relativa que las sinestesias unimodales y multimodales. Asimismo, los resultados de este estudio han confirmado que la variable sinestesia es independiente de las variables sexo, edad, lateralidad manual y nivel educativo. Estos hallazgos sugieren que la sinestesia está presente en un elevado número de personas, especialmente cuando se trata de modalidades conceptuales, constatando la necesidad de a) considerar la variable sinestesia como un factor relevante en los diseños experimentales y b) proporcionar a los profesionales del ámbito clínico un adecuado conocimiento del fenómeno y sus características.
2. ESTUDIO 2 - La investigación anatómica mediante la combinación del análisis VBM de datos 3D-T1 y DTI, ha proporcionado nueva evidencia empírica en relación a la estructura del cerebro sinestésico. Las diferencias anatómicas se encuentran distribuidas a nivel cortical y subcortical, hallazgos que permiten comprender la relación existente entre la base neural subyacente a las sinestesias congénitas y las sinestesias adquiridas. El análisis anatómico ha revelado además que en el cerebro sinestésico existen diferencias estructurales en áreas del córtex relacionadas con el procesamiento emocional, hallazgos que explicarían, en parte, la existencia de un componente emocional inherente a la experiencia sinestésica.



3. ESTUDIO 3 - La investigación realizada mediante fMRI ha revelado que la base funcional de la sinestesia grafema-color se encuentra distribuída en el cerebro y refleja diferentes dimensiones de la experiencia sinestésica: un componente perceptivo, otro atencional/integrador y un componente emocional. El empleo en el diseño experimental del estudio funcional de un amplio conjunto de estímulos inductores que producían diversas experiencias sinestésicas (cromáticas, acromáticas, congruentes e incongruentes) ha permitido constatar que el color sinestésico y el color físico no poseen una base neural idéntica. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la experiencia sinestésica es unidireccional. En función de los datos obtenidos mediante el análisis de la incongruencia acromática y cromática, se ha concluido que el efecto de congruencia no debe ser utilizado como criterio para diferenciar la sinestesia congénita de las asociaciones adquiridas mediante aprendizaje asociativo por las personas neurotípicas.

Tal y como se ha descrito en el Capítulo V, la integración de los resultados de los diferentes estudios ha proporcionado información relevante para futuras investigaciones sobre el fenómeno de la sinestesia. Concretamente, los resultados del Estudio 1 acerca de las secuencias espaciales, sugieren una reinterpretación de la contribución del lóbulo parietal a la experiencia sinestésica. Asimismo, la integración de los resultados anatómicos y funcionales ha permitido concretar las propuestas del Modelo de Integración Emocional, según el cual la asociación entre el inductor y el concurrente que da lugar a la experiencia sinestésica se produce gracias a un sistema de *binding* emocional, que propicia la relación inusual entre regiones sensoriales intra y/o intermodales en el cerebro sinestésico. Este modelo resulta útil para explicar la sinestesia grafema-color, así como otras modalidades del fenómeno.

Finalmente, la integración de los fundamentos teóricos presentados en el Capítulo I con los resultados de los Capítulos II, III y IV, ha permitido abordar desde una nueva perspectiva diversos temas relevantes para la neurociencia cognitiva (los qualia, las diferencias individuales en percepción, las relaciones intermodales y afectivo-sensoriales universales, y su relación con los procesos de creación y adquisición del lenguaje) y ha contribuido, en gran medida, a la comprensión de la relación intrínseca entre cognición y emoción.

# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- Amin, M., Olu-Lafe, O., Claessen, L.E., Sobczak-Edmans, M., Ward, J., Williams, A.L. & Sagiv, N. (2011) Understanding grapheme personification: a social synaesthesia? *Journal of Neuropsychology*, **5**, 255-282.
- Anderson, H.P., Seth, A.K., Dienes, Z. & Ward, J. (2014) Can grapheme-color synesthesia be induced by hypnosis? *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 220.
- Anonymous. (1814). *Medicinish-chirurgische Zeitung*, 17th Supplement, **431**, 5-13.
- Anonymous. (1813). *Jenaische Allgemeine Literatur-Zeitung*, **10**(92), 233-236.
- Armell, K.C. & Ramachandran, V.S. (1999) Acquired synesthesia in retinitis pigmentosa. *Neurocase*, **5**, 293–296.
- Asano, M. & Yokosawa, K. (2013) Grapheme learning and grapheme-color synesthesia: toward a comprehensive model of grapheme-color association. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, 757.
- Asher, J.E., Aitken, M.R., Farooqi, N., Kurmani, S. & Baron-Cohen, S. (2006) Diagnosing and phenotyping visual synaesthesia: a preliminary evaluation of the revised test of genuineness (TOG-R). *Cortex*, **42**, 137-146.
- Asher, J.E., Lamb, J.A., Brocklebank, D., Cazier, J.-B., Maestrini, E., Addis, L., Sen, M., Baron-Cohen, S. & Monaco, A.P. (2009) A whole-genome scan and fine-mapping linkage study of auditory-visual synesthesia reveals evidence of linkage to chromosomes 2q24, 5q33, 6p12, and 12p12. *The American Journal of Human Genetics*, **84**, 279-285.
- Banissy, M.J., Tester, V., Muggleton, N.G., Janik, A.B., Davenport, A., Franklin, A., Walsh, V. & Ward, J. (2013) Synesthesia for color is linked to improved color perception but reduced motion perception. *Psychological Science*, **24**, 2390-2397.
- Banissy, M.J., Walsh, V. & Ward, J. (2009) Enhanced sensory perception in synaesthesia. *Experimental Brain Research*, **196**, 565-571.
- Banissy, M.J. & Ward, J. (2007) Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nature Neuroscience*, **10**, 815-816.
- Bargary, G. & Mitchell, K.J. (2008) Synaesthesia and cortical connectivity. *Trends in Neurosciences*, **31**, 335-342.
- Barnett, K.J., Finucane, C., Asher, J.E., Bargary, G., Corvin, A.P., Newell, F.N. & Mitchell, K.J. (2008a) Familial patterns and the origins of individual differences in synaesthesia. *Cognition*, **106**, 871-893.

- Barnett, K.J., Foxe, J.J., Molholm, S., Kelly, S.P., Shalgi, S., Mitchell, K.J. & Newell, F.N. (2008b) Differences in early sensory-perceptual processing in synesthesia: A visual evoked potential study. *NeuroImage*, **43**, 605-613.
- Baron-Cohen, S., Burt, L., Smith-Laittan, F., Harrison, J. & Bolton, P. (1996) Synaesthesia: prevalence and familiarity. *Perception*, **25**, 1073-1079.
- Baron-Cohen, S., Wyke, M.A. & Binnie, C. (1987) Hearing words and seeing colours: an experimental investigation of a case of synaesthesia. *Perception*, **16**, 761-767.
- Bailey, M. E. S., & Johnson, K. J. (1997). Synaesthesia: Is a genetic analysis feasible? En Baron-Cohen, S. & Harrison, J.E. (Eds.), *Synaesthesia: Classic and Contemporary Readings*. Blackwell, Oxford.
- Beauchamp, M.S. & Ro, T. (2008) Neural Substrates of Sound-Touch Synesthesia after a Thalamic Lesion. *Journal of Neuroscience*, **28**, 13696-13702.
- Bien, N., ten Oever, S., Goebel, R. & Sack, A.T. (2012) The sound of size: crossmodal binding in pitch-size synesthesia: a combined TMS, EEG and psychophysics study. *NeuroImage*, **59**, 663-672.
- Blake, R., Palmeri, T.J., Marois, R. & Kim, C. (2005) On the Perceptual Reality of Synesthetic Color. En Robertson, L. C., Sagiv, N. (eds) *Synesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- Bodden, M.E., Kubler, D., Knake, S., Menzler, K., Heverhagen, J.T., Sommer, J., Kalbe, E., Krach, S. & Dodel, R. (2013) Comparing the neural correlates of affective and cognitive theory of mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective theory of mind. *Advances in Cognitive Psychology*, **9**, 32-43.
- Bor, D., Rothen, N., Schwartzman, D.J., Clayton, S. & Seth, A.K. (2014) Adults Can Be Trained to Acquire Synesthetic Experiences. *Sci. Rep.*, **4**.
- Brang, D., Hubbard, E.M., Coulson, S., Huang, M. & Ramachandran, V.S. (2010) Magnetoencephalography reveals early activation of V4 in grapheme-color synesthesia. *NeuroImage*, **53**, 268-274.
- Brang, D., Kanai, S., Ramachandran, V.S. & Coulson, S. (2011) Contextual priming in grapheme-color synesthetes and yoked controls: 400 msec in the life of a synesthete. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **23**, 1681-1696.
- Brang, D. & Ramachandran, V.S. (2008) Psychopharmacology of synesthesia; the role of serotonin S2a receptor activation. *Medical Hypotheses*, **70**, 903-904.
- Brang, D. & Ramachandran, V.S. (2011) Survival of the synesthesia gene: why do people hear colors and taste words? *PLoS Biology*, **9**, 11.
- Brang, D., Williams, L.E. & Ramachandran, V.S. (2012) Grapheme-color synesthetes show enhanced crossmodal processing between auditory and visual modalities. *Cortex*, **48**, 630-637.

- Brem, S., Bach, S., Kucian, K., Guttorm, T.K., Martin, E., Lyytinen, H., Brandeis, D. & Richardson, U. (2010) Brain sensitivity to print emerges when children learn letter-speech sound correspondences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 7939-7944.
- Brogaard, B. (2013a) Serotonergic hyperactivity as a potential factor in developmental, acquired and drug-induced synesthesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, 657.
- Brogaard, B. (2013b). Synesthetic binding and the reactivation model of memory. En Deroy, O. and Nudds, M. (eds.), *Sensory Blendings: New Essays on Synaesthesia*, Oxford University Press, en prensa.
- Calkins, M.W. (1893). A statistical study of pseudo-chromesthesia and mental-forms. *American Journal of Psychology*, **5**, 439-464.
- Calkins, M.W. (1895) Synaesthesia (minor studies from Wellesley College). *American Journal of Psychology*, **7**, 90-107.
- Callejas, A., Acosta, A. & Lupianez, J. (2007) Green love is ugly: Emotions elicited by synesthetic grapheme-color perceptions. *Brain Research*, **1127**, 99-107.
- Cang, J., Kaneko, M., Yamada, J., Woods, G., Stryker, M.P. & Feldheim, D.A. (2005) Ephrin-as guide the formation of functional maps in the visual cortex. *Neuron*, **48**, 577-589.
- Capra, F. (1996). *La Trama de la Vida. Una Nueva Perspectiva de los Sistemas Vivos*. (6ª ed., 2006). Anagrama, Barcelona.
- Carmichael, D.A. & Simner, J. (2013) The immune hypothesis of synesthesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, 563.
- Cohen Kadosh, R., Henik, A., Catena, A., Walsh, V. & Fuentes, L.J. (2009) Induced cross-modal synaesthetic experience without abnormal neuronal connections. *Psychological Science*, **20**, 258-265.
- Cohen Kadosh, R., Henik, A. & Walsh, V. (2007) Small is bright and big is dark in synaesthesia. *Current Biology*, **17**, r834-r835.
- Cohen Kadosh, R. & Terhune, D.B. (2012) Redefining synaesthesia? *British Journal of Psychology*, **103**, 20-23.
- Cohen Kadosh, R. & Walsh, V. (2008) Synaesthesia and cortical connections: cause or correlation? *Trends in Neurosciences*, **31**, 549-550.
- Colizoli, O., Murre, J.M. & Rouw, R. (2012) Pseudo-synesthesia through reading books with colored letters. *PLoS ONE*, **7**, e39799.

- Colizoli, O., Murre, J.M. & Rouw, R. (2014) Training synesthetic letter-color associations by reading in color. *Journal of Visualized Experiments*, **84**, e50893.
- Collier, G.L. (1996) Affective synesthesia: extracting emotion space from simple perceptual stimuli. *Motivation and Emotion*, **20**, 1-32.
- Collins, M. (1929) A case of synaesthesia. *Journal of General Psychology*, **2**, 12-27.
- Cytowic, E.R. & Eagleman, D.M. (2009) *Wednesday Is Indigo Blue: Discovering the Brain of Synesthesia*. MIT Press, Cambridge.
- Cytowic, R.E. (1989a) Synesthesia and mapping of subjective sensory dimensions. *Neurology*, **39**, 849-850.
- Cytowic, R.E. (1989b) *Synesthesia: A Union of the Senses*. (2<sup>a</sup> ed., 2002) Springer-Verlag, New York.
- Cytowic, R. E. (1993) *The Man Who Tasted Shapes*. Putnam, New York.
- Cytowic, R.E. (2002) Touching tastes, seeing smells and shaking up brain science. *Cerebrum*, **4**, 7-26.
- Cytowic, R.E. & Wood, F.B. (1982a) Synesthesia. I. A review of major theories and their brain basis. *Brain and Cognition*, **1**, 23-35.
- Cytowic, R.E. & Wood, F.B. (1982b) Synesthesia. II. Psychophysical relations in the synesthesia of geometrically shaped taste and colored hearing. *Brain and Cognition*, **1**, 36-49.
- Chiou, R. & Rich, A.N. (2014) The role of conceptual knowledge in understanding synaesthesia: Evaluating contemporary findings from a "hub-and-spokes" perspective. *Frontiers in Psychology*, **5**, 105.
- Dalgleish, T. (2004) The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **5**, 583-589.
- Damasio, A. R. (1998) *El Error de Descartes*. Crítica, Barcelona.
- Day, S. A. (2004) Trends in synesthetically colored graphemes and phonemes - 2004 revision. Recuperado de <http://www.daysyn.com/Day2004Trends.pdf>
- Day, S.A. (2005) Some demographic and socio-cultural aspects of synesthesia. En Robertson, L, C., Sagiv, N. (eds) *Synesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- Day, S.A. (2014) Types of synesthesia. Recuperado de <http://www.daysyn.com/Types-of-Syn.htm> [08.08.2014].
- Dehaene, S. & Cohen, L. (2007) Cultural recycling of cortical maps. *Neuron*, **56**, 384-398.

- Deroy, O. & Spence, C. (2013a) Are we all born synaesthetic? Examining the neonatal synaesthesia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **37**, 1240-1253.
- Deroy, O. & Spence, C. (2013b) Why we are not all synesthetes (not even weakly so). *Psychonomic Bulletin & Review*, **20**, 643-664.
- Dindia, K. & Allen, M. (1992) Sex differences in self-disclosure: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, **112**, 106-124.
- Dixon, M., Smilek, D. & Merikle, P. (2004) Not all synaesthetes are created equal: projector versus associator synaesthetes. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, **4**, 335-343.
- Dixon, M.J., Smilek, D., Cudahy, C. & Merikle, P.M. (2000) Five plus two equals yellow. *Nature*, **406**, 365.
- Dufour, A., Seibt, J., Passante, L., Depaepe, V., Ciossek, T., Frisen, J., Kullander, K., Flanagan, J.G., Polleux, F. & Vanderhaeghen, P. (2003) Area specificity and topography of thalamocortical projections are controlled by ephrin/Eph genes. *Neuron*, **39**, 453-465.
- Eagleman, D.M. (2012) Synaesthesia in its protean guises. *British Journal of Psychology*, **103**, 16-19.
- Eagleman, D.M., Kagan, A.D., Nelson, S.S., Sagaram, D. & Sarma, A.K. (2007a) A standardized test battery for the study of synesthesia. *Journal of Neuroscience Methods*, **159**, 139-145.
- Eagleman, D.M., Kagan, A.D., Nelson, S.S., Sagaram, D. & Sarma, A.K. (2007b) The synesthesia battery. Accesible en [www.synesthete.org](http://www.synesthete.org)
- Edquist, J., Rich, A.N., Brinkman, C. & Mattingley, J.B. (2006) Do synaesthetic colours act as unique features in visual search? *Cortex*, **42**, 222-231.
- Emrich, H. M., Schneider, U., & Zedler, M. (2004) *Welche Farbe hat der Montag?* Hirzel, Stuttgart.
- Erskine, H., Mattingley, J.B. & Arnold, D.H. (2013) Synaesthesia and colour constancy. *Cortex*, **49**, 1082-1088.
- Esterman, M., Verstynen, T., Ivry, R.B. & Robertson, L.C. (2006) Coming unbound: disrupting automatic integration of synesthetic color and graphemes by transcranial magnetic stimulation of the right parietal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **18**, 1570-1576.
- Fitzgibbon, B.M., Giummarra, M.J., Georgiou-Karistianis, N., Enticott, P.G. & Bradshaw, J.L. (2010) Shared pain: from empathy to synaesthesia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **34**, 500-512.



- Floresco, S.B. (2014) The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual review of psychology*, en prensa.
- Flournoy, T. (1893) *Des Phenomenes de Synopsie (Audition Coloree): Photismes, Schemes, Visuels, Personnifications*. F. Alcan, Paris.
- Fornazzari, L., Fischer, C.E., Ringer, L. & Schweizer, T.A. (2011) 'Blue is music to my ears': Multimodal synesthesias after a thalamic stroke. *Neurocase*, **18**, 318-322.
- Friston, K. (2014) Active inference and agency. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 119-121.
- Froese, T. (2014) Steps toward an enactive account of synesthesia. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 126-127.
- Galton, F. (1880) Visualised numerals. *Nature*, **21**, 252-256, 494-495.
- Galton, F. (1883). *Inquiries Into Human Faculty and Its Development*. Macmillan, London.
- Gheri, C., Chopping, S. & Morgan, M.J. (2008) Synaesthetic colours do not camouflage form in visual search. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, **275**, 841-846.
- Gotts, S.J. & Martin, A. (2014) The nature and role of cortical feedback in perception, imagery, and synesthesia. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 121-122.
- Grainger, J., Rey, A. & Dufau, S. (2008) Letter perception: from pixels to pandemonium. *Trends in Cognitive Sciences*, **12**, 381-387.
- Gray, J.A., Parslow, D.M., Brammer, M.J., Chopping, S., Vythelingum, G.N. & ffytche, D.H. (2006) Evidence against functionalism from neuroimaging of the alien colour effect in synaesthesia. *Cortex*, **42**, 309-318.
- Grossenbacher, P.G. & Lovelace, C.T. (2001) Mechanisms of synesthesia: cognitive and physiological constraints. *Trends in Cognitive Sciences*, **5**, 36-41.
- Hänggi, J., Wotruba, D. & Jancke, L. (2011) Globally altered structural brain network topology in grapheme-color synesthesia. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 5816-5828.
- Harrison, J. & Baron-Cohen, S. (1995) Synaesthesia: reconciling the subjective with the objective. *Endeavour*, **19**, 157-160.
- Hebb, D.O. (1949) *The Organization of Behavior*. Wiley & Sons, New York.
- Hochel, M. & Milán, E. (2008) Synaesthesia: The existing state of affairs. *Cognitive Neuropsychology*, **25**, 93-117.
- Hohwy, J. (2014) Elusive phenomenology, counterfactual awareness, and presence without mastery. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 127-128.

- Hong, S.W. & Blake, R. (2008) Early visual mechanisms do not contribute to synesthetic color experience. *Vision Research*, **48**, 1018-1026.
- Hubbard, E.M. (2007a) Neurophysiology of synesthesia. *Current Psychiatry Reports*, **9**, 193-199.
- Hubbard, E.M. (2007b) A real red-letter day. *Nature Neuroscience*, **10**, 671-672.
- Hubbard, E.M., Arman, A.C., Ramachandran, V.S. & Boynton, G.M. (2005) Individual differences among grapheme-color synesthetes: brain-behavior correlations. *Neuron*, **45**, 975-985.
- Hubbard, E.M., Brang, D. & Ramachandran, V.S. (2011) The cross-activation theory at 10. *Journal of Neuropsychology*, **5**, 152-177.
- Hubbard, E.M. & Ramachandran, V.S. (2005) Neurocognitive mechanisms of synesthesia. *Neuron*, **48**, 509-520.
- Hubbard, T.L. (1996) Synesthesia-like mappings of lightness, pitch, and melodic interval. *American Journal of Psychology*, **109**, 219-238.
- Hupé, J.M. (2012) [Synesthesia as a neuronal palimpsest]. *Medecine Sciences (Paris)*, **28**, 765-771.
- Hupé, J.M., Bordier, C. & Dojat, M. (2012) The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color-sensitive areas. *Cerebral Cortex*, **22**, 1622-1633.
- Jäncke, L., Beeli, G., Eulig, C. & Hänggi, J. (2009) The neuroanatomy of grapheme-color synesthesia. *European Journal of Neuroscience*, **29**, 1287-1293.
- Jewanski, J., Day, S. & Ward, J. (2009) A colorful albino: the first documented case of synaesthesia, by Georg Tobias Ludwig Sachs in 1812. *Journal of the History of the Neurosciences*, **18**, 293-303.
- Jewanski, J., Simner, J., Day, S.A. & Ward, J. (2011) The development of a scientific understanding of synesthesia from early case studies (1849-1873). *Journal of the History of the Neurosciences*, **20**, 284-305.
- Jordan, D.S. (1917) The Colors of Letters. *Science*, **46**, 311-312.
- Köhler, W. (1929/1947). *Gestalt Psychology*. Liveright, New York.
- Kim, C., Blake, R. & Palmeri, T. (2006) Perceptual interaction between real and synesthetic colors. *Cortex*, **42**, 195-203.
- Kleinschmidt, A. (2011) [Recovering the contents of consciousness in the noise of neuroimaging]. *Medecine Sciences (Paris)*, **27**, 199-203.

- Kusnir, F. & Thut, G. (2012) Formation of automatic letter-colour associations in non-synaesthetes through likelihood manipulation of letter-colour pairings. *Neuropsychologia*, **50**, 3641-3652.
- Lench, H.C., Darbor, K.E. & Berg, L.A. (2013) Functional perspectives on emotion, behavior, and cognition. *Behav Sci (Basel)*, **3**, 536-540.
- Lupianez, J. & Callejas, A. (2006) Automatic perception and synaesthesia: evidence from colour and photism naming in a stroop-negative priming task. *Cortex*, **42**, 204-212.
- Luria, A.R. (1968) *Pequeño libro de una gran memoria (la mente de un mnemonista)*. Taller Ediciones JB, Madrid.
- Llinas, R.R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P.P. (1999) Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 15222-15227.
- MacLeod, C.M. (1991) Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, **109**, 163-203.
- Madary, M. (2014) Perceptual presence without counterfactual richness. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 131-133.
- Marks, L.E. (1975) On colored-hearing synesthesia: cross-modal translations of sensory dimensions. *Psychological Bulletin*, **82**, 303-331.
- Marks, L.E. (2011) Synesthesia, then and now. *Intellectica*, **1**, 47-80.
- Marks, L.E. & Mulvenna, C.M. (2013) Synesthesia, at and near its borders. *Frontiers in Psychology*, **4**, 651.
- Marks, L.E. & Odgaard, E.C. (2005) Developmental constraints on theories of synesthesia. En Robertson, L, C., Sagiv, N. (eds) *Synesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- Mattingley, J.B., Payne, J.M. & Rich, A.N. (2006) Attentional load attenuates synaesthetic priming effects in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex*, **42**, 213-221.
- Mattingley, J.B., Rich, A.N., Yelland, G. & Bradshaw, J.L. (2001) Unconscious priming eliminates automatic binding of colour and alphanumeric form in synaesthesia. *Nature*, **410**, 580-582.
- Maurer, D. (1997) Neonatal synaesthesia: implications for the processing of speech and faces. En Baron-Cohen, S. & Harrison, J.E. (Eds.), *Synaesthesia: Classic and Contemporary Readings*. Blackwell, Oxford.

- Maurer, D. & Mondloch, C. (2005) Neonatal synesthesia: a re-evaluation. En Robertson, L, C., Sagiv, N. (eds) *Synesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- McCarthy, J.D. & Caplovitz, G.P. (2014) Color synesthesia improves color but impairs motion perception. *Trends in cognitive sciences*, **18**, 224-226.
- Meier, B. & Rothen, N. (2009) Training grapheme-colour associations produces a synaesthetic Stroop effect, but not a conditioned synaesthetic response. *Neuropsychologia*, **47**, 1208-1211.
- Meier, B., Rothen, N. & Walter, S. (2014) Developmental aspects of synaesthesia across the adult lifespan. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 129.
- Melero, H. & Campo, P. (2009) Magnetic brain activity patterns in grapheme-colour synaesthesia. *Actas del III Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte*. Granada, España.
- Melero, H. (2013a) Sinestesia ¿cognición corporeizada? *Átopos. Salud mental, comunidad y cultura*, **14**, 5-14.
- Melero, H. (2013b). "Synesthesia: a return to the body." *Theoria et Historia Scientiarum*, **10**, 135-148.
- Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M., Pajares, G., Hernandez-Tamames, J.A. & Alvarez-Linera, J. (2013) Grapheme-color synesthetes show peculiarities in their emotional brain: cortical and subcortical evidence from VBM analysis of 3D-T1 and DTI data. *Experimental Brain Research*, **227**, 343-353.
- Melero, H., Rios-Lago, M., Pena-Melian, A. & Alvarez-Linera, J. (2014a) Achromatic synesthesias - A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, **98**, 416-424.
- Melero, H., Pena-Melian, A., Rios-Lago, M. (2014b) ¿Colores, sabores, números?: La sinestesia en una muestra española. *Revista de Neurología*, **59**, en prensa.
- Metzinger, T. (2014) How does the brain encode epistemic reliability? Perceptual presence, phenomenal transparency, and counterfactual richness. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 122-124.
- Mills, C.B., Boteler, E.H. & Oliver, G.K. (1999) Digit synaesthesia: A case study using a Stroop-type test. *Cognitive Neuropsychology*, **16**, 181-191.
- Mroczko-Wasowicz, A. & Nikolic, D. (2014) Semantic mechanisms may be responsible for developing synesthesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 509.
- Muggleton, N., Tsakanikos, E., Walsh, V. & Ward, J. (2007) Disruption of synaesthesia following TMS of the right posterior parietal cortex. *Neuropsychologia*, **45**, 1582-1585.

- Myles, K.M., Dixon, M.J., Smilek, D. & Merikle, P.M. (2003) Seeing double: the role of meaning in alphanumeric-colour synaesthesia. *Brain Cogn*, **53**, 342-345.
- Nagel, T. (1974) What is it like to be a bat? *Philosophical Review*, **83**, 435-450.
- Naumer, M.J. & van den Bosch, J.J. (2009) Touching sounds: thalamocortical plasticity and the neural basis of multisensory integration. *Journal of Neurophysiology*, **102**, 7-8.
- Navon, D. (1977) Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, **9**, 353-383.
- Newton, I. (1730). *Optiks* (4<sup>a</sup> ed., 1952). Dover, New York.
- Niccolai, V., Jennes, J., Stoerig, P. & van Leeuwen, T.M. (2012a) Modality and variability of synesthetic experience. *American Journal of Psychology*, **125**, 81-94.
- Niccolai, V., Wascher, E. & Stoerig, P. (2012b) Distinct neural processes in grapheme-colour synaesthetes and semantic controls. *The European Journal of Neuroscience*, **36**, 3593-3601.
- Nichols, D.E. (2004) Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, **101**, 131-181.
- Nielsen, A.K. & Rendall, D. (2013) Parsing the role of consonants versus vowels in the classic Takete-Maluma phenomenon. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, **67**, 153-163.
- Nijboer, T.C., Satris, G. & Stigchel, S.V. (2011) The influence of synesthesia on eye movements: No synesthetic pop-out in an oculomotor target selection task. *Consciousness and cognition*, **20**, 1193-1200.
- Nijboer, T.C.W. & Van der Stigchel, S. (2009) Is attention essential for inducing synesthetic colors? Evidence from oculomotor distractors. *Journal of Vision*, **9**, 21-21.
- Nikolic, D. (2009) Is synaesthesia actually ideasthesia? An inquiry into the nature of the phenomenon. *Actas del III Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte*. Granada, España.
- Nikolic, D. (2014) Practopoiesis: Or how life fosters a mind. Recuperado de arXiv:1402.5332 [q-bio.NC]. [11.11.2014].
- Nikolic, D., Jurgens, U.M., Rothen, N., Meier, B. & Mroczko, A. (2011) Swimming-style synesthesia. *Cortex*, **47**, 874-879.
- Nikolic, D., Lichti, P. & Singer, W. (2007) Color opponency in synaesthetic experiences. *Psychological Science*, **18**, 481-486.

- Novich, S., Cheng, S. & Eagleman, D.M. (2011) Is synaesthesia one condition or many? A large-scale analysis reveals subgroups. *Journal of Neuropsychology*, **5**, 353-371.
- Nunn, J.A., Gregory, L.J., Brammer, M., Williams, S.C.R., Parslow, D.M., Morgan, M.J., Morris, R.G., Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S. & Gray, J.A. (2002) Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. *Nature Neuroscience*, **5**, 371-375.
- Odgaard, E.C. Flowers, J.H., & Bradman, H.L. (1999) An investigation of the cognitive and perceptual dynamics of a colour-digit synaesthete. *Perception*, **28**, 651-664.
- O'Regan, J.K. & Degenaar, J. (2014) Predictive processing, perceptual presence, and sensorimotor theory. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 130-131.
- Osgood, C. E., Succi, G. J., & Tannenbaum, P. H. (1957). *The measurement of meaning*. University of Illinois Press, Urbana.
- Palmer, S.E., Schloss, K.B., Xu, Z. & Prado-León, L.R. (2013) Music-color associations are mediated by emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 8836-8841.
- Palmeri, T.J., Blake, R., Marois, R., Flanery, M.A. & Whetsell, W., Jr. (2002) The perceptual reality of synesthetic colors. *Proceedings of the National Academy of Science*, **99**, 4127-4131.
- Price, C.J. & Devlin, J.T. (2003) The myth of the visual word form area. *NeuroImage*, **19**, 473-481.
- Price, C.J., Winterburn, D., Giraud, A.L., Moore, C.J. & Noppeney, U. (2003) Cortical localisation of the visual and auditory word form areas: a reconsideration of the evidence. *Brain and Language*, **86**, 272-286.
- Pritchard, J., Rothen, N., Coolbear, D. & Ward, J. (2013) Enhanced associative memory for colour (but not shape or location) in synaesthesia. *Cognition*, **127**, 230-234.
- Ramachandran, V.S. & Azoulay, S. (2006) Synesthetically induced colors evoke apparent-motion perception. *Perception*, **35**, 1557-1560.
- Ramachandran, V.S. & Hubbard, E.M. (2001a) Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proceedings of the Royal Society of London*, **268**, 979-983.
- Ramachandran, V.S. & Hubbard, E.M. (2001b) Synaesthesia: a window into perception, thought and language. *Journal of Consciousness Studies*, **8**(12), 3-34.
- Ramachandran, V.S. & Hubbard, E.M. (2003) The phenomenology of synaesthesia. *Journal of Consciousness Studies*, **10**(8): 49-57.

- Ramachandran, V.S. & Seckel, E. (2014) Synesthetic colors induced by graphemes that have not been consciously perceived. *Neurocase*, en prensa.
- Rich, A., Bradshaw, J. & Mattingley, J. (2005) A systematic, large-scale study of synaesthesia: implications for the role of early experience in lexical-colour associations. *Cognition*, **98**, 53-84.
- Rich, A., Williams, M., Puce, A., Syngieniotis, A., Howard, M., McGlone, F. & Mattingley, J. (2006) Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia*, **44**, 2918-2925.
- Rich, A.N. & Karstoft, K.I. (2013) Exploring the benefit of synaesthetic colours: Testing for "pop-out" in individuals with grapheme-colour synaesthesia. *Cognitive Neuropsychology*, **30**, 110-125.
- Rich, A.N. & Mattingley, J.B. (2002) Anomalous perception in synaesthesia: a cognitive neuroscience perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 43-52.
- Robertson, L.C. (2003) Binding, spatial attention and perceptual awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, **4**, 93-102.
- Ross, W.D. (1931) Parva naturalia. En *The Works of Aristotle*. Clarendon Press, Oxford.
- Rothen, N. & Meier, B. (2010) Higher prevalence of synaesthesia in art students. *Perception*, **39**, 718-720.
- Rothen, N. & Meier, B. (2014) Acquiring synaesthesia: insights from training studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 109.
- Rothen, N., Seth, A.K., Witzel, C. & Ward, J. (2013a) Diagnosing Synaesthesia with Online Colour Pickers: Maximising Sensitivity and Specificity. *Journal of Neuroscience Methods*, **215**, 156 -160.
- Rothen, N., Tsakanikos, E., Meier, B. & Ward, J. (2013b) Coloured Letters and Numbers (CLaN): A reliable factor-analysis based synaesthesia questionnaire. *Consciousness and Cognition*, **22**, 1047-1060.
- Rothen, N., Wantz, A.L. & Meier, B. (2011) Training synaesthesia. *Perception*, **40**, 1248-1250.
- Rouw, R. & Ridderinkhof, K.R. (2014) The most intriguing question in synesthesia research. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 128-130.
- Rouw, R. & Scholte, H.S. (2007) Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nature Neuroscience*, **10**, 792-797.
- Rouw, R. & Scholte, H.S. (2010) Neural Basis of Individual Differences in Synesthetic Experiences. *Journal of Neuroscience*, **30**, 6205-6213.

- Rouw, R., Scholte, H.S. & Colizoli, O. (2011) Brain areas involved in synaesthesia: a review. *Journal of Neuropsychology*, **5**, 214-242.
- Sachs, G. T. L. (1812). *Historiae naturalis duorum leucaetiopum: Auctoris ipsius et sororis ei us*. Sumptibus Bibliopolii Seideliani, Solisbaci.
- Sagiv, N., Heer, J. & Robertson, L. (2006a) Does binding of synesthetic color to the evoking grapheme require attention? *Cortex*, **42**, 232-242.
- Sagiv, N., Simner, J., Collins, J., Butterworth, B. & Ward, J. (2006b) What is the relationship between synaesthesia and visuo-spatial number forms? *Cognition*, **101**, 114-128.
- Sagiv, N. & Ward, J. (2006) Crossmodal interactions: lessons from synesthesia. *Progress in Brain Research*, **155**, 259-271.
- Saiki, J., Yoshioka, A. & Yamamoto, H. (2011) Type-based associations in grapheme-color synaesthesia revealed by response time distribution analyses. *Consciousness and cognition*, **20**, 1548-1557.
- Schifferstein, H.N. & Tanudjaja, I. (2004) Visualising fragrances through colours: the mediating role of emotions. *Perception*, **33**, 1249-1266.
- Schiltz, K., Trocha, K., Wieringa, B.M., Emrich, H.M., Johannes, S. & Munte, T.F. (1999) Neurophysiological aspects of synesthetic experience. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, **11**, 58-65.
- Schlegel, J. H. G. (1824) *Ein beitrug zur nahern kenntnis der albinos*. Keyssner, Meiningen.
- Seth, A.K. (2014) A predictive processing theory of sensorimotor contingencies: Explaining the puzzle of perceptual presence and its absence in synesthesia. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 97-118.
- Shanon, B. (2003) Three stories concerning synaesthesia – A commentary on Ramachandran and Hubbard. *Journal of Consciousness Studies*, **10**, 69–74.
- Sidoroff-Dorso, A.V. (2009) Tornado Effect: integrative phenomenological dimensions to the neurodynamics of synaesthesia. *Actas del III Congreso Internacional de Sinestesia, Ciencia y Arte*. Granada, España.
- Sidoroff-Dorso A.V. (2012) Investigación sobre la sinestesia en Rusia: las artes y la Ciencia. En De Córdoba M.J., Riccò D. (eds) *Sinestesia. Los fundamentos Teóricos, Artísticos y Científicos*. Imprenta Del Carmen, Granada.
- Simner, J. (2012) Defining synaesthesia. *British Journal of Psychology*, **103**, 1-15.
- Simner, J. (2013) Why are there different types of synesthete? *Frontiers in Psychology*, **4**, 558.



- Simner, J. & Bain, A.E. (2013) A longitudinal study of grapheme-color synesthesia in childhood: 6/7 years to 10/11 years. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, 603.
- Simner, J., Harrold, J., Creed, H., Monro, L. & Foulkes, L. (2009) Early detection of markers for synaesthesia in childhood populations. *Brain*, **132**, 57-64.
- Simner, J., Mulvenna, C., Sagiv, N., Tsakanikos, E., Witherby, S.A., Fraser, C., Scott, K. & Ward, J. (2006) Synaesthesia: the prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception*, **35**, 1024-1033.
- Simner, J., Ward, J., Lanz, M., Jansari, A., Noonan, K., Glover, L. & Oakley, D.A. (2005) Non-random associations of graphemes to colours in synaesthetic and non-synaesthetic populations. *Cognitive Neuropsychology*, **22**, 1069-1085.
- Sinke, C., Halpern, J.H., Zedler, M., Neufeld, J., Emrich, H.M. & Passie, T. (2012) Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Consciousness and Cognition*, **21**, 1419-1434.
- Skelton, R., Ludwig, C. & Mohr, C. (2009) A novel, illustrated questionnaire to distinguish projector and associator synaesthetes. *Cortex*, **45**, 721-729.
- Smilek, D., Dixon, M. & Merikle, P. (2005) Synaesthesia: Discordant male monozygotic twins. *Neurocase*, **11**, 363-370.
- Smilek, D., Dixon, M.J., Cudahy, C. & Merikle, P.M. (2001) Synaesthetic photisms influence visual perception. *J Cogn Neurosci*, **13**, 930-936.
- Smilek, D., Dixon, M.J., Cudahy, C. & Merikle, P.M. (2002a) Synesthetic color experiences influence memory. *Psychol Sci*, **13**, 548-552.
- Smilek, D., Moffatt, B.A., Pasternak, J., White, B.N., Dixon, M.J. & Merikle, P.M. (2002b) Synaesthesia: a case study of discordant monozygotic twins. *Neurocase*, **8**, 338-342.
- Smith, H.L. (1905) Synesthesia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, **16**, 258-263.
- Spector, F. & Maurer, D. (2009) Synesthesia: A new approach to understanding the development of perception. *Developmental Psychology*, **45**, 175-189.
- Spector, F. & Maurer, D. (2013) Early sound symbolism for vowel sounds. *Perception*, **4**, 239-241.
- Sperling, J.M., Prvulovic, D., Linden, D.E., Singer, W. & Stirn, A. (2006) Neuronal correlates of colour-graphemic synaesthesia: a fMRI study. *Cortex*, **42**, 295-303.
- Spruyt, A., Koch, J., Vandromme, H., Hermans, D. & Eelen, P. (2009) A time course analysis of the synesthetic colour priming effect. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, **63**, 211-215.

- Stroop, J.R. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, **18**, 643-662.
- Terhune, D.B., Tai, S., Cowey, A., Popescu, T. & Cohen Kadosh, R. (2011) Enhanced cortical excitability in grapheme-color synesthesia and its modulation. *Current Biology*, **21**, 2006-2009.
- Tomson, S.N., Avidan, N., Lee, K., Sarma, A.K., Tushe, R., Milewicz, D.M., Bray, M., Leal, S.M. & Eagleman, D.M. (2011) The genetics of colored sequence synesthesia: suggestive evidence of linkage to 16q and genetic heterogeneity for the condition. *Behavioural Brain Research*, **223**, 48-52.
- Treisman, A. & Gormican, S. (1988) Feature analysis in early vision: evidence from search asymmetries. *Psychological Review*, **95**, 15-48.
- Treisman, A.M. & Gelade, G. (1980) A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, **12**, 97-136.
- Van Hout, M.C. (2014) Nod and wave: An Internet study of the codeine intoxication phenomenon. *International Journal of Drug Policy*, en prensa.
- van Leeuwen, T.M. (2014) Constructing priors in synesthesia. *Cognitive Neuroscience*, **5**, 124-126.
- van Leeuwen, T.M., den Ouden, H.E. & Hagoort, P. (2011) Effective connectivity determines the nature of subjective experience in grapheme-color synesthesia. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 9879-9884.
- van Leeuwen, T.M., Hagoort, P. & Handel, B.F. (2013) Real color captures attention and overrides spatial cues in grapheme-color synesthetes but not in controls. *Neuropsychologia*, **51**, 1802-1813.
- van Leeuwen, T.M., Petersson, K.M. & Hagoort, P. (2010) Synaesthetic colour in the brain: beyond colour areas. A functional magnetic resonance imaging study of synaesthetes and matched controls. *PLoS ONE*, **5**, e12074.
- Vogel, A.C., Petersen, S.E. & Schlaggar, B.L. (2014) The VWFA: it's not just for words anymore. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 88.
- Volberg, G., Karmann, A., Birkner, S. & Greenlee, M.W. (2013) Short- and Long-range Neural Synchrony in Grapheme-Color Synesthesia. *Journal of cognitive neuroscience*, **25**, 1148-1162
- Wagner, K. & Dobkins, K.R. (2011) Synaesthetic associations decrease during infancy. *Psychological Science*, **22**, 1067-1072.
- Ward, J. (2013) Synesthesia. *Annual Review of Psychology*, **64**, 49-75.

- Ward, J., Huckstep, B. & Tsakanikos, E. (2006) Sound-colour synaesthesia: to what extent does it use cross-modal mechanisms common to us all? *Cortex*, **42**, 264-280.
- Ward, J., Jonas, C., Dienes, Z. & Seth, A. (2010) Grapheme-colour synaesthesia improves detection of embedded shapes, but without pre-attentive 'pop-out' of synaesthetic colour. *Proceedings of the Royal Society*, **277**, 1021-1026.
- Ward, J., Li, R., Salih, S. & Sagiv, N. (2007) Varieties of grapheme-colour synaesthesia: A new theory of phenomenological and behavioural differences. *Consciousness and Cognition*, **16**, 913-931.
- Ward, J. & Mattingley, J. (2006) Synaesthesia: an overview of contemporary findings and controversies. *Cortex*, **42**, 129-136.
- Ward, J. & Sagiv, N. (2007) Synaesthesia for finger counting and dice patterns: a case of higher synaesthesia? *Neurocase*, **13**, 86-93.
- Ward, J. & Simner, J. (2005) Is synaesthesia an X-linked dominant trait with lethality in males? *Perception*, **34**, 611-623.
- Ward, J., Simner, J. & Auyeung, V. (2005) A comparison of lexical-gustatory and grapheme-colour synaesthesia. *Cognitive Neuropsychology*, **22**, 28-41.
- Ward, J., Thompson-Lake, D., Ely, R. & Kaminski, F. (2008) Synaesthesia, creativity and art: What is the link? *British Journal of Psychology*, **99**, 127-141.
- Watson, M.R., Akins, K.A., Spiker, C., Crawford, L. & Enns, J.T. (2014) Synesthesia and learning: a critical review and novel theory. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, 98.
- Weiss, P.H. & Fink, G.R. (2009) Grapheme-colour synaesthetes show increased grey matter volumes of parietal and fusiform cortex. *Brain*, **132**, 65-70.
- Weiss, P.H., Shah, N.J., Toni, I., Zilles, K. & Fink, G.R. (2001) Associating colours with people: a case of chromatic-lexical synaesthesia. *Cortex*, **37**, 750-753.
- Weiss, P.H., Zilles, K. & Fink, G.R. (2005) When visual perception causes feeling: Enhanced cross-modal processing in grapheme-color synesthesia. *NeuroImage*, **28**, 859-868.
- Whipple, G.M. (1900) Two cases of synesthesia. *American Journal of Psychology*, **11**, 28.
- Witthoft, N. & Winawer, J. (2006) Synesthetic colors determined by having colored refrigerator magnets in childhood. *Cortex*, **42**, 175-183.
- Witthoft, N. & Winawer, J. (2013) Learning, Memory, and Synesthesia. *Psychological Science*, **24**, 258-265.

- Wollen, K.A. & Ruggiero, F.T. (1983) Colored-letter synesthesia. *Journal of Mental Imagery*, **7**, 83–86
- Yaro, C. & Ward, J. (2007) Searching for Shereshevskii: What is superior about the memory of synaesthetes? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **60**, 681-695.
- Yon, D. & Press, C. (2014) Back to the future: synaesthesia could be due to associative learning. *Frontiers in psychology*, **5**, 702.



# **SYNESTHESIA**

## **NEUROANATOMICAL**

### **AND**

## **COGNITIVE BASES**



# **SYNESTHESIA**

## **NEUROANATOMICAL AND COGNITIVE BASES**

### **PART I - THEORETICAL INTRODUCTION**

#### ***CHAPTER 1 – The phenomenon of Synesthesia***

Synesthesia is a neural phenomenon in which stimulation in one sensory or cognitive stream leads to associated experiences in a second, unstimulated stream. This doctoral thesis focuses on developmental synesthesia, a phenomenon which differs from those synesthesias acquired after lesion, sensory deprivation or drug abuse.

Two components define synesthetic experiences: the inducing stimulus (inducer) and the associated synesthetic experience (concurrent). Synesthetic experiences are perceptual, elementary and generic; they appear automatically and involuntarily, though they depend on the attention devoted to the inducers. Additionally, synesthetic associations are idiosyncratic and consistent over time. This stability has been questioned as a defining characteristic of the phenomenon. However, this parameter is quantitatively evaluated by standardized tests which are used by the scientific community to identify synesthetic participants for research purposes. Synesthetic associations exhibit an emotional nature. Nonetheless, this crucial component of the phenomenon has not yet been fully addressed from the neuroscientific domain. That need is at the core of the research work carried out for this doctoral thesis.

Even though the prevalence of synesthesia and its different modalities is yet unknown, it is estimated to be 1-4% of the general adult population. The phenomenon seems to be more common among women; however, the relationship between sex and synesthesia is still controversial. In order to provide further information regarding these questions, this doctoral thesis presents new data collected in a Spanish sample (Chapter II). There exist more than 60 classified types of synesthesia, and these can be grouped in three categories: intramodal synesthesias, intermodal synesthesias and ideesthesias. Additionally, synesthetes can be classified in two groups: those who experience synesthesia in their mind's eye (associators), and those who project the concurrents in an external space (projectors).



Several techniques have been employed to investigate the perceptual nature of synesthesia, including psychophysical, behavioral and neuroimaging experiments. Empirical data suggest that synesthetes exhibit advantages in visual search tasks, but synesthesia does not appear pre-attentively. Furthermore, synesthetes exhibit perceptual advantages related to the sensory systems involved in their synesthesias.

Functional studies have provided consistent evidence about the involvement of the posterior parietal lobe in synesthesia. Nonetheless, the participation of visual areas (e.g. hV4) remains controversial. The fMRI experiment which is presented in Chapter IV was carried out in order to shed light on this question. Additionally, the analysis of the temporal course of synesthesia has shown early functional variations in the processing of visual stimuli, providing new empirical evidence about the perceptual reality of developmental synesthesias. Likewise, structural variations have been observed in different samples of synesthetes. However, there is still debate about their specific location in the brain and about their role as a cause or consequence of the phenomenon. Chapter III presents the results of the VBM analysis of 3D and DTI data in a group of Spanish synesthetes.

The scientific community agrees that synesthesia runs in families. Despite early claims that synesthesia was an X-linked trait, this theory has been completely ruled out. The genes underlying synesthesia participate in cortical connectivity, and recent evidence suggests that it is an oligogenic phenomenon with multiple modes of inheritance. Nevertheless, the exact genetic substrates are still unknown and the debate about their specificity (common genetic mechanisms vs. modality specificity mechanisms) remains open.

Different explanatory models have been proposed and they can be grouped into associative or neurobiological models. The former are still controversial, though their role has been recently revised. Neurobiological models can be subdivided into functional, structural and integration models. It is still soon to determine which of them fits better with the dynamics of the synesthetic experience. In order to shed light on this question, this doctoral thesis presents a new model: the Emotional Binding Theory. This model integrates different perspectives and, given recent empirical evidence, considers

the emotional component as the key to understand what synesthesia is; and where, when, how and why it appears.

## **PART II - EMPIRICAL STUDIES**

**GENERAL AIMS:** This doctoral thesis aims to provide new empirical evidence about synesthesia by analyzing its neuroanatomical and cognitive bases and studying the phenomenon in Spain. In order to achieve this aim, three research works have been developed (Chapter II, III and IV).

### ***CHAPTER II - COLORS, TASTES, NUMBERS?: SYNESTHESIA IN A SPANISH SAMPLE***

*Aims.* This study intends to estimate the relative frequency of the different modalities of the phenomenon in a Spanish sample.

*Participants and methods.* Study performed in educational (55,04%), labor (20,54%) and digital contexts (24,40%) using the Synesthesia Questionnaire created by Artecittá Foundation.

*Results.* The analysis of the responses given by 803 participants suggests that 13.95% of the sample experience any synesthesia. The analysis of the relative frequencies shows that the most frequent modality is spatial sequence synesthesia (44.6 %). 33.9% see colors when listening to sounds and/or music, 25.9% associate colors to temporal concepts, 20.5 % assign gender and personality to letters and numbers, 10.7% experience grapheme-color synesthesia and 5.4% feel a specific flavor when hearing words.

*Conclusions.* These data suggest that the presence of synesthesia in the Spanish sample under study is high, and that the investigation of the phenomenon and its different modalities needs to be approached on the basis of the current knowledge about its phenomenological variability and its genetic and neurophysiologic characteristics. Likewise, the results are useful to adjust the questionnaire items and increase their discriminative power.

### **CHAPTER III - GRAPHEME-COLOR SYNESTHETES SHOW PECULIARITIES IN THEIR EMOTIONAL BRAIN – CORTICAL AND SUBCORTICAL EVIDENCE FROM VBM ANALYSIS OF 3D-T1 AND DTI DATA**

*Aims.* This research was carried out in order to investigate the structure of the brain of grapheme-color synesthetes. Given the existence of empirical and phenomenological evidence about the emotional component of synesthesia, this study has investigated both cortical and subcortical structures in order to disentangle the underlying neural network which supports it.

*Participants and methods.* Voxel Based Morphometry analyses were performed on T1 images and Fractional Anisotropy measures to examine the whole brain in 8 *associator* grapheme-color synesthetes and 6 matched controls.

*Results and discussion.* These analyses provide new evidence of variations in emotional areas (both at cortical and subcortical levels), which help understand the emotional component as a relevant aspect of the synesthetic experience. Additionally, this study replicates previous findings in the left intraparietal sulcus and, for the first time, reports the existence of anatomical differences in subcortical grey nuclei of developmental grapheme-color synesthetes, providing a link between acquired and developmental synesthesia. This empirical evidence, which goes beyond modality-specific areas, could lead to a better understanding of grapheme-color synesthesia as well as of other modalities of the phenomenon.

### **CHAPTER IV – ACHROMATIC SYNESTHESIAS – A FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY**

*Aims.* In this study, we have investigated for the first time the neural basis of achromatic synesthesias, their relationship to chromatic synesthesias and the achromatic congruency effect in order to understand not only synesthetic color but also other components of the synesthetic experience.

*Participants and methods.* Functional magnetic resonance imaging experiments were performed in a group of 10 *associator* grapheme-color synesthetes and 10 matched controls who were stimulated with *real* chromatic and achromatic stimuli (Mondrians), and with letters and numbers that elicited different types of grapheme-color synesthesias (i.e. chromatic and achromatic *inducers* which elicited chromatic but also achromatic synesthesias, as well as congruent and incongruent ones).

*Results and discussion.* The information derived from the analysis of Mondrians and chromatic/achromatic synesthesias suggests that *real* and synesthetic color/achromaticity do not fully share neural mechanisms. The whole-brain analysis of BOLD signals in response to the complete set of synesthetic *inducers* revealed that the functional peculiarities of the synesthetic brain are distributed, and reflect different components of the synesthetic experience: a perceptual component, an (attentional) feature binding component, and an emotional component. Additionally, the inclusion of achromatic experiences has provided new evidence in favor of the emotional binding theory, a line of interpretation which constitutes a bridge between grapheme-color synesthesia and other developmental modalities of the phenomenon.

### **PART III – DISCUSSION AND GENERAL CONCLUSIONS**

#### ***CHAPTER V – SYNESTHESIA AND COGNITIVE NEUROSCIENCE***

Synesthesia is a non-pathological phenomenon whose prevalence is higher than previously thought, which suggests that a) it should be taken into account for experimental designs and b) their existence and characteristics should be known by clinicians. The integration of functional and anatomical results has made it possible to define the characteristics of the Emotional Binding Theory, a new explanatory model which suggests that the association between inducers and concurrents relies on an emotional binding system, which guarantees the unusual relation between inter and/or intrasensory areas of the synesthetic brain. Interestingly, the study of synesthesia opens up a different perspective to address a great variety of relevant questions (qualia, individual differences in perception, intermodal and affective-sensitive universal relations as well as their connection to language creation and acquisition); and, most importantly, it allows for a deeper insight into the interaction between emotion and cognition.

